

# 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)

Vom 15. Dezember 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. November 2022 (BAnz AT 11.01.2023 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab gemäß dem Beschluss vom 07. Juli 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Pembrolizumab**

Beschluss vom: 15. Dezember 2022  
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2022  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Mai 2022):**

Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Dezember 2022):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Eine Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation

- a) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant):**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von 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) gegenüber Chemotherapie nach ärztlicher Maßgabe zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ↔                                       | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.                                          |
| Morbidität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ↑                                       | Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und ereignisfreies Überleben)           |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n.b.                                    | Es liegen keine bewertbaren Daten vor.                                                        |
| Nebenwirkungen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ↓                                       | Nachteile in den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE. |
| Erläuterungen:<br>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit<br>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit<br>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied<br>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.<br>n. b.: nicht bewertbar |                                         |                                                                                               |

### Studie KEYNOTE 522:

- laufende, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie
- Pembrolizumab + Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) **vs.** Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Placebo (adjuvant)
- 4. Datenschnitt vom 23.03.2021

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-63) und dem Addendum (A22-119), sofern nicht anders indiziert.

### Mortalität

| Endpunkt               | Pembrolizumab +<br>Chemotherapie /<br>Pembrolizumab |                                                                                                                          | Chemotherapie /<br>beobachtendes Abwarten |                                                                                                                          | Intervention vs.<br>Kontrolle                            |
|------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                        | N                                                   | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                                         | Mediane<br>Überlebenszeit in<br>Monaten<br>[95 %-KI]<br><br><i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Hazard Ratio<br>(HR)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Gesamtüberleben</b> |                                                     |                                                                                                                          |                                           |                                                                                                                          |                                                          |
|                        | 784                                                 | n. e. [n. b.; n. b.]<br>80 (10,2)                                                                                        | 390                                       | n. e. [n. b.; n. b.]<br>55 (14,1)                                                                                        | 0,72 [0,51; 1,02];<br>0,065 <sup>b</sup>                 |

### Morbidität

| Endpunkt                                                                 | Pembrolizumab +<br>Chemotherapie /<br>Pembrolizumab |                                                              | Chemotherapie /<br>beobachtendes Abwarten |                                                              | Intervention vs.<br>Kontrolle                                |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                          | N                                                   | <i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | N                                         | <i>Patientinnen und<br/>Patienten mit<br/>Ereignis n (%)</i> | Relatives Risiko<br>(RR)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Rezidive<sup>c</sup></b>                                              |                                                     |                                                              |                                           |                                                              |                                                              |
| Rezidivrate                                                              | 784                                                 | 123 (15,7)                                                   | 390                                       | 93 (23,8)                                                    | 0,66 [0,52; 0,84];<br>< 0,001                                |
| Todesfall                                                                | 784                                                 | 15 (1,9)                                                     | 390                                       | 6 (1,5)                                                      | –                                                            |
| Fernmetastasen                                                           | 784                                                 | 4 (0,5)                                                      | 390                                       | 1 (0,3)                                                      | –                                                            |
| Fernrezidiv                                                              | 784                                                 | 60 (7,7)                                                     | 390                                       | 51 (13,1)                                                    | –                                                            |
| lokale<br>Progression, die<br>eine definitive<br>Operation<br>verhindert | 784                                                 | 1 (0,1)                                                      | 390                                       | 0 (0)                                                        | –                                                            |

| Endpunkt                                                                                   | Pembrolizumab +<br>Chemotherapie /<br>Pembrolizumab |                                                     | Chemotherapie /<br>beobachtendes Abwarten |                                                     | Intervention vs.<br>Kontrolle                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                            | N                                                   | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N                                         | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | Relatives Risiko<br>(RR)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| lokale<br>Progression, die<br>eine Operation<br>verhindert                                 | 784                                                 | 3 (0,4)                                             | 390                                       | 4 (1,0)                                             | –                                                            |
| Lokalrezidiv                                                                               | 784                                                 | 28 (3,6)                                            | 390                                       | 17 (4,4)                                            | –                                                            |
| positiver<br>Resektionsrand<br>bei der letzten<br>Operation                                | 784                                                 | 6 (0,8)                                             | 390                                       | 10 (2,6)                                            | –                                                            |
| zweiter<br>primärer Tumor                                                                  | 784                                                 | 6 (0,8)                                             | 390                                       | 4 (1,0)                                             | –                                                            |
|                                                                                            | N                                                   | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis<br>[95 %-KI]       | N                                         | Mediane Zeit bis<br>zum Ereignis<br>[95 %-KI]       | Hazard Ratio<br>(HR)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup>     |
| <b>Ereignisfreies Überleben</b>                                                            |                                                     |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |
|                                                                                            | 784                                                 | n. e. [n. b.; n. b.]                                | 390                                       | n. e. [n. b.; n. b.]                                | 0,63 [0,48; 0,82];<br>< 0,001 <sup>b</sup>                   |
|                                                                                            | N                                                   | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | N                                         | Patientinnen und<br>Patienten mit<br>Ereignis n (%) | Relatives Risiko<br>(RR)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0)<sup>d</sup> (ergänzend dargestellt)</b> |                                                     |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |
|                                                                                            | 784                                                 | 494 (63,0)                                          | 390                                       | 217 (55,6)                                          | 1,13 [1,02; 1,26];<br>0,016                                  |
| <b>Brusterhaltende Operation</b>                                                           |                                                     |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |
|                                                                                            | 784                                                 | 354 (45,2)                                          | 390                                       | 178 (45,6)                                          | 0,99 [0,87; 1,13];<br>0,889 <sup>e</sup>                     |
| <b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>                                                         |                                                     |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |
|                                                                                            | Keine verwertbaren Daten.                           |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |
| <b>Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)</b>                                                        |                                                     |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |
|                                                                                            | Keine verwertbaren Daten.                           |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |

| Endpunkt                              | Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab |                                               | Chemotherapie / beobachtendes Abwarten |                                               | Intervention vs. Kontrolle                                |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                       | N                                             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N                                      | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko (RR)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b> |                                               |                                               |                                        |                                               |                                                           |
| Keine verwertbaren Daten.             |                                               |                                               |                                        |                                               |                                                           |

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

|                       |                           |
|-----------------------|---------------------------|
| <b>EORTC QLQ-C30</b>  |                           |
|                       | Keine verwertbaren Daten. |
| <b>EORTC QLQ-BR23</b> |                           |
|                       | Keine verwertbaren Daten. |

### Nebenwirkungen

| Endpunkt                                                       | Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab |                                               | Chemotherapie / beobachtendes Abwarten |                                               | Intervention vs. Kontrolle                                |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                | N                                             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N                                      | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko (RR)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>  |                                               |                                               |                                        |                                               |                                                           |
|                                                                | 783                                           | 777 (99,2)                                    | 389                                    | 389 (100)                                     | –                                                         |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>            |                                               |                                               |                                        |                                               |                                                           |
|                                                                | 783                                           | 341 (43,6)                                    | 389                                    | 234 (29,9)                                    | 1,53 [1,28; 1,82];<br>< 0,001                             |
| <b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>        |                                               |                                               |                                        |                                               |                                                           |
|                                                                | 783                                           | 645 (82,4)                                    | 389                                    | 306 (78,7)                                    | 1,05 [0,99; 1,11];<br>0,128                               |
| <b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b> |                                               |                                               |                                        |                                               |                                                           |
|                                                                | 783                                           | 234 (29,9)                                    | 389                                    | 60 (15,4)                                     | 1,94 [1,50; 2,50];<br>< 0,001                             |
| <b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>                     |                                               |                                               |                                        |                                               |                                                           |
| Immunvermittelte UE                                            | 783                                           | 341 (43,6)                                    | 389                                    | 341 (43,6)                                    | –                                                         |

| Endpunkt                                                                                                         | Pembrolizumab +<br>Chemotherapie /<br>Pembrolizumab |                                                     | Chemotherapie /<br>beobachtendes Abwarten |                                                     | Intervention vs.<br>Kontrolle                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                  | N                                                   | Patientinnen und<br>Patienten mit Ereignis<br>n (%) | N                                         | Patientinnen und<br>Patienten mit Ereignis<br>n (%) | Relatives Risiko<br>(RR)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert <sup>a</sup> |
| (ergänzend<br>dargestellt)                                                                                       |                                                     |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |
| Immunver-<br>mittelte SUE                                                                                        | 783                                                 | 83 (10,6)                                           | 389                                       | 83 (10,6)                                           | 8,25 [3,37; 20,17];<br>< 0,001                               |
| Immunver-<br>mittelte schwere<br>UE <sup>f</sup>                                                                 | 783                                                 | 117 (14,9)                                          | 389                                       | 117 (14,9)                                          | 7,27 [3,59; 14,72];<br>< 0,001                               |
| <b>Weitere spezifische unerwünschte Ereignisse</b>                                                               |                                                     |                                                     |                                           |                                                     |                                                              |
| Erkrankungen des<br>Blutes und des<br>Lymphsystems<br>(SOC, SUE)                                                 | 783                                                 | 154 (19,7)                                          | 389                                       | 58 (14,9)                                           | 1,32 [1,00; 1,74];<br>0,047                                  |
| Verletzung,<br>Vergiftung und<br>durch Eingriffe<br>bedingte<br>Komplikationen<br>(SOC, SUE)                     | 783                                                 | 23 (2,9)                                            | 389                                       | 4 (1,0)                                             | 2,86 [0,99; 8,20];<br>0,041                                  |
| Endokrine<br>Erkrankungen<br>(SOC, schwere<br>UE <sup>f</sup> )                                                  | 783                                                 | 25 (3,2)                                            | 389                                       | 0 (0)                                               | 25,37 [1,55;<br>415,62];<br>< 0,001                          |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinal-<br>trakts (SOC,<br>schwere UE <sup>f</sup> )                               | 783                                                 | 92 (11,7)                                           | 389                                       | 28 (7,2)                                            | 1,63 [1,09; 2,45];<br>0,016                                  |
| Allgemeine<br>Erkrankungen<br>und Beschwerden<br>am<br>Verabreichungs-<br>ort (SOC, schwere<br>UE <sup>f</sup> ) | 783                                                 | 90 (11,5)                                           | 389                                       | 24 (6,2)                                            | 1,86 [1,21; 2,87];<br>0,004                                  |
| Leber- und<br>Gallenerkrank-<br>ungen (SOC,<br>schwere UE <sup>f</sup> )                                         | 783                                                 | 24 (3,1)                                            | 389                                       | 2 (0,5)                                             | 5,96 [1,42; 25,10];<br>0,005                                 |
| Erkrankungen der<br>Haut und des                                                                                 | 783                                                 | 49 (6,3)                                            | 389                                       | 3 (0,8)                                             | 8,11 [2,55; 25,87];<br>< 0,001                               |

| Endpunkt                                             | Pembrolizumab + Chemotherapie / Pembrolizumab |                                               | Chemotherapie / beobachtendes Abwarten |                                               | Intervention vs. Kontrolle                          |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                      | N                                             | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N                                      | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> |
| Unterhautzellgewebes (SOC, schwere UE <sup>f</sup> ) |                                               |                                               |                                        |                                               |                                                     |

<sup>a</sup> Berechnung des IQWiG von Effekt und KI (asymptotisch). p-Wert: Berechnung des IQWiG (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach Martín Andrés und Silva Mato, 1994).

<sup>b</sup> HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich).

<sup>c</sup> Anteil an Patientinnen und Patienten, Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt (jeweils nur mit den qualifizierenden Ereignissen, die bei der Bildung des kombinierten Endpunkts zum Tragen kommen; Berechnung von Effektschätzern deshalb nicht sinnvoll).

<sup>d</sup> Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten. Ergebnisse übernommen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>e</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)

<sup>f</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

Verwendete Abkürzungen:  
 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; 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; vs. = versus

- b) 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)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                  | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung            |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| Mortalität                         | ∅                                    | Es liegen keine Daten vor. |
| Morbidität                         | ∅                                    | Es liegen keine Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅                                    | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen                     | ∅                                    | Es liegen keine Daten vor. |

Erläuterungen:  
 ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit  
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.  
n. b.: nicht bewertbar

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

ca. 2440 - 2520 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Juli 2022):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Pembrolizumab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den unter Pembrolizumab potenziell auftretenden immunvermittelten Nebenwirkungen sowie zu infusionsbedingten Reaktionen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem, triple-negativem Mammakarzinom oder triple-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

| Bezeichnung der Therapie                                                                                | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                                                                            |                                              |
| Neoadjuvante Therapie                                                                                   |                                              |
| Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid |                                              |
| Pembrolizumab                                                                                           | 45 825,92 €                                  |
| Paclitaxel                                                                                              | 5 138,40 €                                   |
| Carboplatin                                                                                             | 1 268,20 € - 1 315,32 €                      |
| Doxorubicin                                                                                             | 1 252,00 €                                   |
| Cyclophosphamid                                                                                         | 169,30 €                                     |
| Gesamt                                                                                                  | 53 653,82 € - 53 700,94 €                    |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                                                                    | 176,77 €                                     |
| Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid                                   |                                              |
| Pembrolizumab                                                                                           | 45 825,92 €                                  |
| Paclitaxel                                                                                              | 5 138,40 €                                   |
| Carboplatin                                                                                             | 1 268,20 € - 1 315,32 €                      |
| Epirubicin                                                                                              | 1 873,84 €                                   |
| Cyclophosphamid                                                                                         | 169,30 €                                     |
| Gesamt                                                                                                  | 54 275,66 € - 54 322,78 €                    |
| zusätzlich notwendige GKV-Leistungen                                                                    | 176,77 €                                     |
| Adjuvante Therapie                                                                                      |                                              |
| Pembrolizumab Monotherapie                                                                              |                                              |
| 1. Behandlungsjahr                                                                                      |                                              |
| Pembrolizumab                                                                                           | 51 554,16 € - 57 282,40 €                    |
| Folgejahre                                                                                              |                                              |
| Pembrolizumab                                                                                           | 99 671,38 €                                  |

|                                               |                                              |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Bezeichnung der Therapie                      | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:               |                                              |
| Neoadjuvante Therapie                         |                                              |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>2</sup> | keine Angabe                                 |
| Adjuvante Therapie                            |                                              |
| Beobachtendes Abwarten                        | patientenindividuell unterschiedlich         |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

### Sonstige GKV-Leistungen:

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung                                                                    | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Pembrolizumab            | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 €           | 1              | 9,0 - 17,4                            | 900 € - 1 740 €                       |
| Carboplatin              | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 100 €           | 1 - 3          | 4,0 - 12,0                            | 400 € - 1 200 €                       |
| Cyclophosphamid          | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 100 €           | 1              | 4,0                                   | 400 €                                 |
| Doxorubicin              | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 100 €           | 1              | 4,0                                   | 400 €                                 |
| Epirubicin               | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung     | 100 €           | 1              | 4,0                                   | 400 €                                 |

<sup>2</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, einen geeigneten Komparator dar. Taxane sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung                                                                | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Paclitaxel               | Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung | 100 €           | 3              | 12,0                                  | 1 200 €                               |

- b) 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)

| Bezeichnung der Therapie                                                                               | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                                                                           |                                              |
| Neoadjuvante Therapie                                                                                  |                                              |
| Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen als der in der Zulassungsstudie genannten Chemotherapie |                                              |
| Pembrolizumab                                                                                          | 45 825,92 €                                  |
| andere Chemotherapie                                                                                   | nicht bestimmbar                             |
| Adjuvante Therapie                                                                                     |                                              |
| Pembrolizumab Monotherapie                                                                             |                                              |
| 1. Behandlungsjahr                                                                                     |                                              |
| Pembrolizumab                                                                                          | 51 554,16 € - 57 282,40 €                    |
| Folgejahre                                                                                             |                                              |
| Pembrolizumab                                                                                          | 99 671,38 €                                  |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie:                                                                        |                                              |
| Neoadjuvante Therapie                                                                                  |                                              |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe <sup>3</sup>                                                          | keine Angabe                                 |
| Adjuvante Therapie                                                                                     |                                              |
| Beobachtendes Abwarten                                                                                 | patientenindividuell unterschiedlich         |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2022)

<sup>3</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der neoadjuvanten Phase ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und ein Anthrazyklin enthält, einen geeigneten Komparator dar. Taxane sind jedoch in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen, weshalb die Kosten nicht dargestellt werden.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**Sonstige GKV-Leistungen:**

| Bezeichnung der Therapie | Art der Leistung                                                                    | Kosten/ Einheit | Anzahl/ Zyklus | Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr | Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Pembrolizumab            | Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern | 100 €           | 1              | 9,0 - 17,4                            | 900 € - 1 740 €                       |
| andere Chemotherapie     | nicht bestimmbar                                                                    |                 |                |                                       |                                       |

**5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab eingesetzt werden können**

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Pembrolizumab für die neoadjuvante und anschließend nach Operation für die adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen eingesetzt werden können:

- a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) 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)
  - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

## II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2022 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2024 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben