

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD Sharp & Dohme GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 12.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 355 .....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

## Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnosen
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EORTC QLQ-BR23	(electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23
EORTC QLQ-C30	(electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
IC	Immune Cells

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
nab	Nanoparticle bound
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFS	Progression-Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Terms
PZN	Pharmazentralnummer
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SZT	Stammzelltransplantation
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negativer Brustkrebs)
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	MSD Sharp & Dohme GmbH  Kontaktperson: Leonie Ruhwinkel Head Market Access Oncology Telefon: 0172 8905384 E-Mail: leonie.ruhwinkel@msd.de
<b>Anschrift:</b>	Levelingstraße 4a 81673 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Merck Sharp & Dohme B.V.
<b>Anschrift:</b>	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death 1“-[PD-1]-Antikörper)
<b>Handelsname:</b>	KEYTRUDA®
<b>ATC-Code:</b>	L01XC18
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42392
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	10749897
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9
<b>Alpha-ID</b>	I102088, I111628, I30188, I30192, I30186, I30187, I30191, I30193, I30190, I102998, I30194, I30196, I30195, I102970, I30197, I30198, I102971, I30199, I30200, I102972, I30201, I30202, I102973, I30203, I30204, I102974, I102999, I30205, I30206, I102868, I102867, I102975, I102639, I102866, I105065, I30207, I110488, I102638, I110550, I110820, I110819, I85465, I107602, I18062, I18054, I11608, I18059, I18053, I11611, I67758, I18063, I67681, I74771, I125298, I74657, I67683, I74347, I74679, I74678, I11610, I18058, I18055, I74672, I67684, I101660, I108865, I18061, I18052, I11609, I127392, I108851, I108852, I18056, I127393, I18057, I18060, I19219, I109623, I74772
Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
KEYTRUDA <sup>®</sup> ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq$ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.10.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<b>Melanom</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
<b>Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS $\geq$ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. <sup>a</sup>	27.01.2017
<b>Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. <sup>b</sup>	09.03.2021

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Urothelkarzinom</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) $\geq 10$ exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). <sup>c</sup>	06.07.2018
<b>Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] $\geq 1$ ) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50$ %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
<b>Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
<b>Kolorektalkarzinom (<i>colorectal cancer, CRC</i>)</b>	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.	21.01.2021

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Ösophaguskarzinom</b>	
KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD L1-exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.06.2021
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>a: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA® ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>b: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt“, genehmigt am 02.05.2017, wurde der Text aktualisiert.</p> <p>c: Im Rahmen einer Typ-II-Variation wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“ geändert.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: nanoparticle bound; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) bei Erwachsenen	Eine Anthrazyklin- und/oder <u>Taxan-haltige systemische Therapie</u> unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel <sup>c</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.                      b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.                      c: MSD folgt der Vergabe der zVT durch den G-BA und wählt Paclitaxel als zVT. Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen berücksichtigt MSD in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT.                      CPS: Combined Positive Score; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat am 11. Dezember 2019 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (G-BA Beratungsanforderung 2019-B-247). Für erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom (nachfolgend als TNBC bezeichnet) in der Erstlinie hat der G-BA folgende zVT festgelegt: „Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.“

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Laufe des Zulassungsverfahrens erfolgte eine Spezifizierung des Anwendungsgebietes auf Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 10$ ). Aus Sicht von MSD hat die Präzisierung des Anwendungsgebietes keinen Einfluss auf die Ergebnisse der G-BA-Beratung, da dieses Anwendungsgebiet vollumfänglich vom ursprünglich geplanten Anwendungsgebiet umfasst ist und es keinen anderen Therapiestandard in Abhängigkeit der PD-L1-Expression gibt.

MSD folgt der Vergabe der zVT durch den G-BA und wählt Paclitaxel als zVT. Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen berücksichtigt MSD in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT.

Eine Monotherapie mit Paclitaxel stellt für die Mehrzahl an Patienten mit einem lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC gemäß S3-Leitlinie und aktueller Empfehlungen die Therapie der Wahl in der Erstlinie dar. Es gibt jedoch Patienten, für die eine Therapie mit Paclitaxel, besonders mit Blick auf die Begleitmedikation, nicht die beste Therapieoption darstellt. Patienten mit Kontraindikationen gegenüber einer Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H<sub>2</sub>-Antagonisten sind somit für eine Behandlung mit Paclitaxel nicht geeignet. Obwohl nab-Paclitaxel in Deutschland nicht für die Erstlinienbehandlung zugelassen ist, zeigt eine Reihe von Studien bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten Brustkrebses eine vergleichbare Wirksamkeit mit der von Paclitaxel. Darüber hinaus scheint eine Therapie mit nab-Paclitaxel einer Behandlung mit dem für die Erstlinientherapie zugelassenen Taxan Docetaxel sowohl bei der Wirksamkeit als auch bei der Verträglichkeit sogar überlegen.

Im Beschluss zur Nutzenbewertung von Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC, deren Tumoren eine PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  (IC Score) aufweisen, bestätigt der G-BA die Eignung der eingeschlossenen Studie IMpassion130, in der nab-Paclitaxel in der Dosierung 100 mg/m<sup>2</sup> untersucht wurde. Dies wird darauf begründet, dass Studien eine hinreichende Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber dem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan Docetaxel nachweisen.

Die Studienlage zeigt also, dass nab-Paclitaxel eine gleichwertige Alternative zu Paclitaxel und dem zugelassenen Taxan Docetaxel sogar überlegen ist. Aufgrund der vergleichbaren bzw. höheren Wirksamkeit mit den für die Erstlinienbehandlung des metastasierten Brustkrebses zugelassenen Taxanen Paclitaxel und Docetaxel erachtet MSD zusätzlich zu Paclitaxel auch nab-Paclitaxel als zVT.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 355 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 355 ist eine randomisierte, multizentrische, placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC in der Erstlinie.

Die Studie KEYNOTE 355 umfasst alle Patienten, unabhängig der PD-L1-Expression. Gemäß Zulassung wird die Studienpopulation auf Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq 10$ ) eingeschränkt. Darüber hinaus werden für die folgende Nutzenbewertung nur die Patienten herangezogen, die vor Randomisierung einer Taxan-Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) zugewiesen wurden. Die genauen Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“ sind in Abschnitt 3.1.2 in Modul 3A beschrieben.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel vs. Gemcitabin/Carboplatin), PD-L1 CPS Status ( $\geq 1$  vs.  $< 1$ ) und Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein) in die zwei Studienarme.

Die Studie KEYNOTE 355 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor: Der Interimsanalyse 2 (11. Dezember 2019) und der finalen Analyse (15. Juni 2021). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der finale Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Da die Zulassung auf Basis der Daten der Interimsanalyse 2 beantragt wurde, werden diese Ergebnisse ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 1-7.

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 355

Studie: KEYNOTE 355 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup>			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup>			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup>	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e,f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f,g</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	96 <sup>i</sup>	61 (63,5)	29,7 [22,8; 38,3]	47 <sup>i</sup>	39 (83,0)	16,1 [10,5; 20,8]	0,56 [0,37; 0,84]	0,005
<b>Morbidität</b>								
<i>Zeit bis zur ersten Folgetherapie (oder Tod)</i>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	96 <sup>i</sup>	71 (74,0)	12,1 [9,5; 14,3]	47 <sup>i</sup>	43 (91,5)	6,1 [4,8; 8,0]	0,48 [0,32; 0,72]	< 0,001
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	94 <sup>j</sup>	75 (79,8)	1,4 [1,0; 2,6]	45 <sup>j</sup>	31 (68,9)	2,1 [1,4; 4,9]	1,14 [0,75; 1,73]	0,552
Übelkeit und Erbrechen	94 <sup>j</sup>	56 (59,6)	3,5 [1,5; 7,6]	45 <sup>j</sup>	22 (48,9)	5,3 [1,4; 11,8]	1,12 [0,68; 1,84]	0,658
Schmerzen	94 <sup>j</sup>	57 (60,6)	3,9 [3,0; 7,6]	45 <sup>j</sup>	32 (71,1)	3,5 [1,4; 3,9]	0,72 [0,46; 1,11]	0,136
Atemnot (Dyspnoe)	94 <sup>j</sup>	44 (46,8)	7,4 [5,5; 18,7]	45 <sup>j</sup>	12 (26,7)	17,7 [9,0; -]	1,57 [0,83; 2,98]	0,169
Schlaflosigkeit	94 <sup>j</sup>	44 (46,8)	8,3 [3,7; 22,1]	45 <sup>j</sup>	14 (31,1)	18,4 [5,6; -]	1,49 [0,81; 2,72]	0,199
Appetitverlust	94 <sup>j</sup>	56 (59,6)	5,2 [3,5; 9,7]	45 <sup>j</sup>	24 (53,3)	3,9 [3,0; 11,8]	1,02 [0,63; 1,65]	0,935
Verstopfung	94 <sup>j</sup>	48 (51,1)	8,0 [4,9; 11,9]	45 <sup>j</sup>	16 (35,6)	7,7 [4,9; -]	1,33 [0,75; 2,36]	0,325
Diarrhö	94 <sup>j</sup>	55 (58,5)	4,0 [3,5; 8,3]	45 <sup>j</sup>	14 (31,1)	18,4 [5,6; -]	1,98 [1,10; 3,58]	0,023
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	94 <sup>j</sup>	75 (79,8)	1,4 [0,8; 1,4]	45 <sup>j</sup>	34 (75,6)	1,4 [0,8; 2,1]	1,07 [0,71; 1,61]	0,753
Symptome im Brustbereich	94 <sup>j</sup>	26 (27,7)	Nicht erreicht [12,6; -]	45 <sup>j</sup>	18 (40,0)	7,7 [3,5; -]	0,49 [0,27; 0,91]	0,023
Symptome im Armbereich	94 <sup>j</sup>	50 (53,2)	7,6 [5,5; 12,0]	45 <sup>j</sup>	26 (57,8)	3,9 [1,5; 7,7]	0,83 [0,51; 1,33]	0,432
Belastung durch Haarausfall	94 <sup>j</sup>	70 (74,5)	0,8 [0,8; 1,4]	45 <sup>j</sup>	34 (75,6)	0,8 [0,7; 2,1]	1,05 [0,69; 1,58]	0,826
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 7 bzw. 10 Punkte der EQ-5D VAS								
EQ-5D VAS (7 Punkte)	94 <sup>j</sup>	66 (70,2)	3,0 [1,4; 3,5]	45 <sup>j</sup>	27 (60,0)	2,1 [0,9; 5,6]	1,13 [0,71; 1,78]	0,604
EQ-5D VAS (10 Punkte)	94 <sup>j</sup>	61 (64,9)	3,5 [1,9; 5,6]	45 <sup>j</sup>	27 (60,0)	2,1 [1,4; 5,6]	0,99 [0,62; 1,56]	0,952
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 im Globalen Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	94 <sup>j</sup>	55 (58,5)	5,8 [3,6; 9,9]	45 <sup>j</sup>	22 (48,9)	5,6 [3,5; 14,5]	0,99 [0,60; 1,63]	0,969

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 355 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup>			Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup>			Pembrolizumab + Chemotherapie <sup>b</sup> vs. Placebo + Chemotherapie <sup>b</sup>	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c,d</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>e,f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e,f,g</sup>
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	94 <sup>j</sup>	63 (67,0)	6,4 [3,8; 7,7]	45 <sup>j</sup>	23 (51,1)	5,6 [3,4; 14,5]	1,12 [0,69; 1,82]	0,651
Rollenfunktion	94 <sup>j</sup>	62 (66,0)	3,4 [1,4; 5,6]	45 <sup>j</sup>	26 (57,8)	4,9 [1,4; 9,7]	1,21 [0,76; 1,92]	0,418
Emotionale Funktion	94 <sup>j</sup>	47 (50,0)	9,7 [5,8; 12,0]	45 <sup>j</sup>	19 (42,2)	9,7 [4,5; -]	1,20 [0,70; 2,06]	0,505
Kognitive Funktion	94 <sup>j</sup>	66 (70,2)	3,5 [2,6; 5,5]	45 <sup>j</sup>	27 (60,0)	3,9 [1,4; 7,6]	1,11 [0,71; 1,74]	0,646
Soziale Funktion	94 <sup>j</sup>	65 (69,1)	3,5 [1,6; 3,8]	45 <sup>j</sup>	27 (60,0)	3,5 [1,4; 11,8]	1,03 [0,65; 1,61]	0,906
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte in den EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen								
Körperbild	94 <sup>j</sup>	50 (53,2)	5,6 [3,5; 8,9]	45 <sup>j</sup>	27 (60,0)	3,5 [1,4; 5,6]	0,71 [0,44; 1,14]	0,160
Sexuelle Aktivität	94 <sup>j</sup>	34 (36,2)	Nicht erreicht [5,6; -]	45 <sup>j</sup>	17 (37,8)	22,7 [3,6; -]	0,80 [0,44; 1,44]	0,460
Sexueller Genuss	94 <sup>j</sup>	12 (23,1)	6,3 [3,4; -]	45 <sup>j</sup>	4 (17,4)	Nicht erreicht [0,7; -]	1,46 [0,46; 4,61]	0,521
Zukunftsperspektive	94 <sup>j</sup>	38 (40,4)	11,3 [6,3; -]	45 <sup>j</sup>	17 (37,8)	25,3 [4,9; -]	1,07 [0,60; 1,91]	0,815
<b>Nebenwirkungen</b>								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	95 <sup>k</sup>	28 (29,5)	128,0 [89,1; -]	47 <sup>k</sup>	7 (14,9)	Nicht erreicht [84,0; -]	1,86 [0,81; 4,26]	0,144
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	95 <sup>k</sup>	61 (64,2)	25,0 [18,3; 44,7]	47 <sup>k</sup>	23 (48,9)	28,1 [12,1; -]	1,20 [0,74; 1,94]	0,459
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	95 <sup>k</sup>	24 (25,3)	Nicht erreicht [102,1; -]	47 <sup>k</sup>	4 (8,5)	Nicht erreicht [86,4; -]	2,43 [0,84; 7,02]	0,101
<p>a: Datenschnitt: 15. Juni 2021</p> <p>b: Chemotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel)</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>d: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>e: Für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Vortherapie mit derselben Chemotherapie Substanzklasse im (neo)adjuvanten Setting (ja vs. nein)</p> <p>f: Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>g: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test; Score-Test im Fall von null Ereignissen in einem der Studienarme)</p> <p>i: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung</p> <p>j: Anzahl der Patienten: Full-Analysis-Set Population mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung</p> <p>k: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population mit PD-L1 CPS <math>\geq</math> 10 UND Zuordnung zu einer Taxan-Chemotherapie vor Randomisierung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) bei Erwachsenen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) in der Erstlinie in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

### Mortalität

#### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,37; 0,84];  $p = 0,005$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm um 44,0 %. Die Überlebenszeit liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, im

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Median bei 29,7 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 16,1 Monaten. Die Überlebensrate zu Monat 24 beträgt 58,6 % im Interventionsarm und 27,7% im Kontrollarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

**Morbidität*****Zeit bis zu ersten Folgetherapie (oder Tod)***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,32; 0,72];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod liegt bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, bei 12,1 Monaten und bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben, bei 6,1 Monaten. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie wird ergänzend dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30) in der Symptomskala Diarrhö ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,10; 3,58];  $p = 0,023$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Alle

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinischen relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23 (EORTC QLQ-BR23) zeigt sich in der Symptomskala Symptome im Brustbereich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,27; 0,91];  $p = 0,023$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie. Alle anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des Gesundheitszustands bei der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) zeigt sich sowohl bei der Auswertung zur Verschlechterung um 7 Punkte als auch bei der Auswertung zur Verschlechterung um 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ( $CPS \geq 10$ ) die Krankheitssymptomatik bzw. der Gesundheitszustand im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

### ***Ergänzende Morbiditätsendpunkte***

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Objektive Ansprechrates, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen werden als ergänzende Morbiditätsendpunkte dargestellt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie und Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23) ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting während der Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10) die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Chemotherapie nicht schlechter ist, ist für die Patienten als positiv anzusehen.

**Nebenwirkungen*****Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten***

Bei den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für die Endpunkte Schwerwiegende unerwünschten Ereignisse, Schwere unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt wird ergänzend dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten ergibt sich somit kein **Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie.

***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC und PT)***

Die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) werden ergänzend dargestellt.

***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)***

Bei den Endpunkten Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) handelt es sich um Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Immuntherapie stehen und werden ergänzend dargestellt.

### **Gesamtfazit**

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS  $\geq$  10), die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben.

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie das Sterberisiko erheblich, bei bekanntem Nebenwirkungsprofil, das gut zu handhaben ist. Generell stellen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Auch das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie spielt hierbei eine wichtige Rolle, da hierdurch ebenfalls eine Verschlechterung der Symptome weiter verzögert wird.

Es ist von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen, da eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT vorliegt.

Im klinischen Alltag existiert bislang noch kein einheitlicher Standard zur Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass einige Arzneimittel Off-Label angewandt werden, so wie z. B. das Taxan nab-Paclitaxel (siehe auch Ausführungen in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2). Es besteht somit ein hoher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie im Vergleich zu den bisherigen, in den Leitlinien empfohlenen und in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen verträgliche Therapieoption darstellt.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS]  $\geq 10$ ). Die Patienten haben zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung keine vorherige Chemotherapie erhalten.

Die Patienten befinden sich im Stadium IIIC und IV (UICC). Dies bedeutet, dass die Patienten unheilbar krank sind und keine kurative Behandlung mehr angezeigt ist. Für die Patienten kommt ausschließlich ein palliatives Therapieziel infrage.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das TNBC ist gekennzeichnet durch einen aggressiven klinischen Verlauf und schlechte Überlebenschancen. Der TNBC-Subtyp betrifft ca. 10-20 % der Brustkrebspatienten und weist eine hohe Rückfallrate in den ersten zwei bis drei Jahren sowie eine niedrige 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 30 % auf.

Bei Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem triple-negativen Mammakarzinom ist eine Heilung nicht möglich. Der Fokus der Therapie liegt darin, die Progression der Tumorerkrankung zu verzögern, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu verbessern und schlussendlich das Überleben zu verlängern. Weiterhin ist die Verträglichkeit der angewandten Therapeutika von großer Bedeutung, da in der palliativen Situation dem Erhalt der Lebensqualität ein hoher Stellenwert zukommt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die therapeutischen Möglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind begrenzt. Gemäß aktueller S3-Leitlinie stellt die Chemotherapie derzeit den Behandlungsstandard für Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC dar. Es werden vorrangig Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Regime empfohlen, wobei die Wirkstoffe individuell als Mono- und Kombinationstherapien eingesetzt werden. Da aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden kann, kommen für die entsprechenden Chemotherapeutika verschiedenen Therapieschemata in Frage. Hierbei ist insbesondere die Gruppe der Patienten mit einem kurzen krankheitsfreien Intervall hervorzuheben. Diese Patienten zeigen bereits innerhalb weniger Monate nach der kurativen Behandlung mit Chemotherapie ein Rezidiv. Patienten mit frühem Rezidiv und raschem Tumorwachstum haben eine besonders schlechte Prognose und einen großen Bedarf nach einer wirksamen Therapie.

Für Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC und PD-L1 exprimierenden Tumoren ( $IC \geq 1\%$ ) ist eine Kombinationstherapie aus Atezolizumab und nab-Paclitaxel zugelassen. In der zugrundeliegenden Zulassungsstudie zeigte die finale Auswertung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) für die Gesamtpopulation einen signifikanten Vorteil für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel. Im Gegensatz dazu war die Auswertung der Gesamtpopulation für das Gesamtüberleben nicht signifikant. Bei den Einschlusskriterien der Studie ist hervorzuheben, dass Patienten mit einem kurzen therapiefreien Intervall ( $< 12$  Monate) von der Studie ausgeschlossen waren. Als Chemotherapie war lediglich nab-Paclitaxel ( $\pm$  Atezolizumab) vorgesehen, weitere Chemotherapien standen nicht zur Auswahl.

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 355 konnte mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) bei Patienten mit  $CPS \geq 10$  ein signifikanter Vorteil im Progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben gezeigt werden. Für das mediane Progressionsfreie Überleben zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,50; 0,88];  $p = 0,0018$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie. Gegenüber der Kontrollgruppe konnte nahezu eine Verdopplung des PFS gezeigt werden (9,7 vs. 5,6 Monate). Nach 12 Monaten betrug das PFS im Pembrolizumab-Arm 39,1 % gegenüber 23,0 % im Kontrollarm. Für das mediane Gesamtüberleben zeigte sich bei Patienten mit  $CPS \geq 10$  ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,55; 0,95];  $p = 0,0093$ ) von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie (23,0 Monate vs. 16,1 Monate). Nach 24 Monaten betrug das Gesamtüberleben im Pembrolizumab-Arm 48,2 % gegenüber 34,0 % im Kontrollarm.

In der Studie konnte unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Faktoren, wie z.B. individuellem Krankheitsverlauf oder Vortherapie, vor Randomisierung der geeignete Chemotherapie-Kombinationspartner ausgewählt werden. An dieser Stelle ist hervor zu heben, dass in der Studie das krankheitsfreie Intervall mit  $\geq 6$  Monaten definiert war und somit auch Patienten mit besonders aggressiver und behandlungsbedürftiger Tumorerkrankung in die Studie eingeschlossen werden konnten.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mamma-karzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) bei Erwachsenen	260-267
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) bei Erwachsenen	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) in der Erstlinie	erheblich	260–267
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
B	Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) bei Erwachsenen	Pembrolizumab + Paclitaxel 123.894,41 € - 124.582,34 €
		Pembrolizumab + nab-Paclitaxel 133.115,09 € - 133.821,13 €
		Pembrolizumab + Gemcitabin + Carboplatin 118.428,39 € - 119.046,09 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
B	Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) bei Erwachsenen	nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (CPS $\geq$ 10) in der Erstlinie	32.263,53 €
		Paclitaxel		23.531,04 €
		Paclitaxel + Bevacizumab		92.632,80 €
		Capecitabin + Bevacizumab		74.529,00 €
		Gemcitabin + Paclitaxel		28.634,66 €
		Docetaxel		23.913,17 €
		Docetaxel + Capecitabin		22.369,02 €
		Doxorubicin		1.861,00 € - 5.552,36 €
		Doxorubicin + Cyclophosphamid		4.967,58 € - 5.769,04 €
		Doxorubicin + Docetaxel		23.193,40 € - 23.922,90 €
		Doxorubicin + Paclitaxel		24.418,76 € - 25.163,16 €
		Pegyliertes liposomales Doxorubicin		43.790,76 €
		Liposomales Doxorubicin + Cyclophosphamid		60.588,37 €
		Epirubicin (konventionelle Behandlung)		4.096,30 € - 8.899,20 €
		Epirubicin + Cyclophosphamid		7.003,39 € - 10.205,19 €
Epirubicin + Docetaxel	25.942,69 € - 26.445,36 €			
Epirubicin + Paclitaxel	24.429,02 € - 24.831,20 €			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sollten Patienten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund einer, mittels eines validierten Tests bestätigten, PD-L1-Expression der Tumoren selektiert werden.

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

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten  $\geq 75$  Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet. 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 Behandlung mit KEYTRUDA® 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. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität 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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln, sofern sie klinisch profitieren.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von 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 moderater bis 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 Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen 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 sowie 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.