

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 B

*KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie zur
Erstlinienbehandlung des lokal rezidivierenden nicht
resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen
Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren
(CPS \geq 10) bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 12.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	49
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	85
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	102
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	111
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	129
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	135
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	137
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	138
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	141
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	141
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	145
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	145
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	148
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	151
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	161
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	162
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	163

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 164

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Brustkrebses	19
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Brustkrebses nach UICC	21
Tabelle 3-3: Kriterien zur Tumorgraduierung.....	22
Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Brustkrebses und Definition von Surrogatparametern	23
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für den Brustkrebs für Deutschland.....	35
Tabelle 3-6: Relative 5-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebs in Deutschland in Prozent, 2007 bis 2016	37
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs für Deutschland in den Jahren 2012-2017.....	38
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses für Deutschland für das Jahr 2021 und die kommenden fünf Jahre	40
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit Brustkrebs in Deutschland	43
Tabelle 3-11: Anteil des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Brustkrebses am Brustkrebs insgesamt in Deutschland.....	44
Tabelle 3-12: Brustkrebsdiagnose je Stadium und Progressereignisse	45
Tabelle 3-13: Anteil des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC am lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Brustkrebs in Deutschland.....	46
Tabelle 3-14: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland.....	47
Tabelle 3-15: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	102
Tabelle 3-21: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT.....	105

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	112
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	118
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	120
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	130
Tabelle 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach Zulassung.....	147
Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	149
Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	152
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	163

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Stadienspezifische 5-Jahres-Überlebensraten beim TNBC im Vergleich zu anderen Brustkrebstypen	25
Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht für den Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland, 1999 bis 2016/2017 inkl. Prognose der Inzidenz bis 2020	36
Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Frauen mit Brustkrebs inklusive der in-situ Karzinome.	36
Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungen (je 100.000) nach Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland, 2015–2016.	37
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area Under the Curve
BET	Brusterhaltende Therapie
BL	Basal-like
BRCA1/2	BRCA1/2 Cancer Susceptibility Gene 1/2
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Cancer (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DDD	Defined Daily Dose
DFI	Disease Free Interval (Krankheitsfreies Intervall)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMFS	Distant-metastasis-free Survival
dMMR	Deficient Mismatch Repair
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
EU	Europäische Union
G	Grad
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKR	Gemeinsames Krebsregister

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
IC	Immune Cells
ICD	International Classification of Diseases
IHC	Immunhistochemie
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
M	Metastasis (Metastase)
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
MSI-H	High-Frequency Microsatellite Instability (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
n. v.	Nicht verfügbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PALB2	Partner and Localizer of Breast Cancer 2 (BRCA2)
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-ribose)-Polymerase
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 1/2
PgR	Progesteronrezeptor

Abkürzung	Bedeutung
p.o.	Peroral
QuIP	Qualitätssicherungsinitiative in der Pathologie
q3w	Alle drei Wochen
R/R	Rezidivierend oder refraktär
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RKI	Robert Koch-Institut
RFS	Recurrence-free Survival
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T	Tumor (Primärtumor)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TIL	Tumor infiltrierende Lymphozyten
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negativer Brustkrebs)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ist in Europa in Kombination mit einer Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms (nachfolgend als TNBC bezeichnet) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige

Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben (nachfolgend als Erstlinientherapie bezeichnet), zugelassen.(1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt: „Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel“ (2).

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 Labels 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 Sharp & Dohme GmbH (im Folgenden als MSD bezeichnet) folgt der Vergabe der zVT durch den G-BA und wählt Paclitaxel als zVT. Aufgrund der hinreichenden Vergleichbarkeit mit im entsprechenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen (3-6) berücksichtigt MSD in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT (siehe Erläuterungen zur „Operationalisierung der zVT“).

Obwohl das Label sowohl Patientinnen als auch Patienten einschließt, wird im Folgenden aus Gründen der Lesbarkeit ausschließlich der Begriff „Patienten“ verwendet.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ergebnis der G-BA Beratung

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zVT hat am 11. Dezember 2019 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (G-BA Beratungsanforderung 2019-B-247) (2). Für erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC in der Erstlinie hat der G-BA folgende zVT festgelegt: „Eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel.“

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 (3-6) berücksichtigt MSD in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich auch nab-Paclitaxel als zVT.

Operationalisierung der zVT

Für die Mehrzahl an Patienten mit einem lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC stellt aktuell eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie die optimale Erstlinien-Therapieoption dar. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie und der aktuellen Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma sowie der US-amerikanischen National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie ist eine Monotherapie, basierend auf diesen Therapien, aufgrund der besseren Verträglichkeit einer Kombinationstherapie vorzuziehen (7-9). Eine Behandlung mit Paclitaxel entspricht einer der dabei empfohlenen Monochemotherapien (7-9). In einer Cochrane Meta-Analyse zeigten Ghersi et al. (10), dass Taxan-haltige Chemotherapien bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs mit einem verbesserten Progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben sowie einer höheren Ansprechrate im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen assoziiert waren. Zudem gingen sie mit einem geringeren Risiko für Übelkeit und Erbrechen einher; jedoch wurde ein erhöhtes Risiko für Neurotoxizität beobachtet (10). Eine Monotherapie mit Paclitaxel stellt demnach für den Großteil der Patienten mit einem TNBC die beste Erstlinien-Therapiewahl dar.

Für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel liegen heterogene Angaben zur Dosierung zwischen der Fachinformation und den Leitlinien vor (11). In der Fachinformation von Paclitaxel ist keine explizite Dosierung für eine Monotherapie angegeben, in Kombination wird jedoch eine einmalige Dosierung von 175 mg/m^2 alle drei Wochen (q3w) empfohlen. In anderen Studien und Leitlinien entspricht hingegen das empfohlene Dosierungsregime dem in der KEYNOTE 355 verwendeten mit 90 mg/m^2 an den Tagen 1, 8 und 15 innerhalb eines 28 Tage-Zyklus (7, 9, 12, 13). Im klinischen Alltag wird dabei eine dosisdichte, wöchentliche Gabe gegenüber der 3-wöchentlichen Dosierung bevorzugt, da mit dieser ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden kann und die wöchentliche Verabreichung Taxan-haltiger Regime mit deutlich geringeren Toxizitäten einhergeht (6, 7, 9, 13-15). Bei einer dosisdichten Therapie mit einer Verkürzung der Therapieintervalle sind die Patienten nicht unterversorgt. Die einmalige Dosierung von 175 mg/m^2 alle drei Wochen entspricht pro Patient einer Durchschnittsgabe von $446,6 \text{ mg}$ pro Monat. Dagegen werden bei dem in den Leitlinien empfohlenen Dosierungsschema mit 90 mg/m^2 an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28 Tage-Zyklus durchschnittlich $514,8 \text{ mg}$ pro Patient und Monat verabreicht.

Es gibt jedoch Patienten, für die eine Therapie mit Paclitaxel, besonders mit Blick auf die Begleitmedikation, nicht die beste Therapieoption darstellt. Vor der Gabe von Paclitaxel ist eine kombinierte Prämedikation aus Kortikosteroiden, Antihistaminika und H_2 -Antagonisten erforderlich (16). Patienten mit Kontraindikationen gegenüber diesen Substanzen sind somit für eine Behandlung mit Paclitaxel nicht geeignet, auch wenn Paclitaxel aufgrund der Vorbehandlung und des Krankheitsstatus ansonsten angezeigt wäre. Bei einer Therapie mit dem Taxan nab-Paclitaxel ist im Gegensatz dazu keine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H_2 -Antagonisten notwendig. 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 (4-6). In einer randomisierten Phase-III-Studie von Gradishar et al. (4) erhielten

Patienten mit metastasiertem Brustkrebs (Alle Therapielinien: n = 445; Erstlinie: n = 186) entweder Paclitaxel mit einer Prämedikation [175 mg/m² alle drei Wochen (q3w)] oder nab-Paclitaxel ohne Prämedikation (260 mg/m² q3w). Bei den Erstlinienpatienten zeigte sich eine signifikant höhere Ansprechrate mit nab-Paclitaxel (42 %) im Vergleich zu Paclitaxel (27 %). Auch die Zeit bis zur Progression war unter einer nab-Paclitaxel Behandlung länger als unter Paclitaxel (24,0 Wochen vs. 19,7 Wochen), wenn auch der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Beim Gesamtüberleben wurde bei den Erstlinienpatienten kein Unterschied zwischen Paclitaxel und nab-Paclitaxel beobachtet (4). In einer weiteren randomisierten Studie von Rugo et al. (2015) erhielten Chemotherapie-naive Patienten mit lokal rezidiertem oder metastasiertem Brustkrebs (n = 783) Kombinationstherapien aus Bevacizumab und nab-Paclitaxel, Bevacizumab und Paclitaxel oder Bevacizumab und Ixabepilone. Zwischen dem Paclitaxel- und dem nab-Paclitaxel-Arm zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben und dem Progressionsfreien Überleben (6). Auch eine aktuelle Beobachtungsstudie der US Flatiron Health Electronic Health Record-Derived Datenbank mit 200 Patienten mit metastasierten TNBC, die mit nab-Paclitaxel oder Paclitaxel behandelt wurden, zeigte eine ähnliche Wirksamkeit der beiden Behandlungen (5). Zudem 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. Gradishar et al. untersuchten in einer randomisierten Phase-II-Studie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Brustkrebs (n = 302) unterschiedliche Taxan-Regime (17, 18). Die Patienten erhielten entweder eine von drei Dosierungen nab-Paclitaxel (300 mg/m² q3w, 150 mg/m² wöchentlich oder 100 mg/m² wöchentlich) oder Docetaxel (100 mg/m² q3w). In den nab-Paclitaxel Armen mit den Dosierungen 100 mg/m² und 150 mg/m² wurde eine höhere Objektive Ansprechrate (100 mg/m²: 45 %; 150mg/m²: 49 %) im Vergleich zum Docetaxel-Arm (35 %) beobachtet. Des Weiteren war das Progressionsfreie Überleben im 150mg/m²-nab-Paclitaxel-Arm mit 12,9 Monaten deutlich länger als im Docetaxel-Arm (7,5 Monate). Beim Gesamtüberleben gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den nab-Paclitaxel-Armen und dem Docetaxel-Arm. Bei allen Patienten, die mit nab-Paclitaxel behandelt wurden traten Fatigue, Neutropenie und febrile Neutropenie vom Grad 3 und 4 seltener auf als bei Patienten, die Docetaxel erhielten (17, 18).

Für das in der bewertungsrelevanten Studie KEYNOTE 355 verwendete nab-Paclitaxel-Dosierungsschema von 100 mg/m² an den Tagen 1, 8 und 15 innerhalb eines 28 Tage-Zyklus, konnte in mehreren Studien ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil festgestellt werden. In einer Auswertung von Gradishar et al. zeigte von den beiden untersuchten wöchentlich verabreichten nab-Paclitaxel-Dosierungen zwar die Dosierung mit 150 mg/m² das numerisch längste Gesamtüberleben, allerdings kam es im Vergleich zur niedrigeren Dosierung mit 100 mg/m² zu einer erhöhten Toxizität (17, 18). Die niedrigere Dosierung geht dabei mit niedrigeren Raten an Neutropenien Grad 3 und 4 und sensorischer Neutropenie einher. Im Docetaxel-Arm traten Neutropenien Grad 4 sogar deutlich häufiger auf (75 %) als in den drei nab-Paclitaxel-Armen zusammen beobachtet wurden (19 %) (17, 18). Die Studie von Rugo et al. bestätigte die beobachtete hohe Toxizität der 150 mg/m²-Dosierung, wobei v. a. unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3, hämatologische unerwünschte Ereignisse und periphere Neuropathie auftraten (6). 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^2 untersucht wurde (3, 19). Dies wird darauf begründet, dass die beiden Studien von Gradishar et al. (17, 18) geeignet sind, die hinreichende Vergleichbarkeit im therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel gegenüber dem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan Docetaxel nachzuweisen. Zudem wurden Stellungnahmen von klinischen Experten in diesem Verfahren berücksichtigt, die ebenfalls die Relevanz von nab-Paclitaxel im klinischen Versorgungsalltag bestätigten (3, 20). Wie der G-BA bestätigt, spiegelt sich dies auch in aktuellen Leitlinien wider, darunter der deutschen S3-Leitlinie, in welchen nab-Paclitaxel unabhängig von der Therapielinie entweder explizit empfohlen wird oder aber von einer Empfehlung zu einer Taxantherapie umfasst wird (3, 7, 8, 21).

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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch vom 11. Dezember 2019 (2), auf Fachinformationen (www.fachinfo.de) sowie auf Therapieempfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sowie der AGO Kommission Mamma (7-9, 13, 22). Die relevanten Leitlinien wurden mittels einer orientierenden Recherche auf den Internetseiten von einschlägigen Fachgesellschaften

identifiziert. Darüber hinaus wurden Publikationen zu aussagekräftigen Studien und Übersichtsarbeiten ausgewählter Therapieregime beim TNBC berücksichtigt.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-247. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom Vom 2. April 2020.
4. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7794-803.
5. Luhn P, Chui SY, Hsieh AF, Yi J, Mecke A, Bajaj PS, et al. Comparative effectiveness of first-line nab-paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in triple-negative breast cancer. *J Comp Eff Res.* 2019;8(14):1173-85.
6. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(21):2361-9.
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Vs. 1. 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 24.10.2021]
8. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 8.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 21.10.2021]
10. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):Cd003366.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 860. Atezolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
12. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Paclitaxel PhaRes 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 22.10.2021]
14. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, et al. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(1):69-74.
15. Seidman AD, Berry D, Cirincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol.* 2008;26(10):1642-9.
16. Fresenius Kabi GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2020
17. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3611-9.
18. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: final analysis of overall survival. *Clin Breast Cancer.* 2012;12(5):313-21.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, triple-negativ, PD-L1-Expression $\geq 1\%$). Vom 2. April 2020.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Atezolizumab (D-470). 10. Februar 2020.
21. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J. Kapitel 16 Gynäkologische Tumoren. In: Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J (Hrsg.). *Das Blaue Buch: Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. S. 525-89.
22. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Allgemeiner Überblick zum Brustkrebs

Das Mammakarzinom [International Classification of Diseases (ICD)-10 C50] ist eine maligne Tumorerkrankung, die in der Brust lokalisiert ist. Dabei handelt es sich überwiegend um Tumoren der Brustdrüse, die am häufigsten in den Milchgängen (duktal, 70-80 %) und seltener in den Drüsenläppchen (lobulär, 10-15 %) lokalisiert sind. Meistens wird der Brustkrebs im invasiven Stadium diagnostiziert (80-85 % der Fälle). Wird der Tumor in einem früheren, nicht-invasiven Stadium diagnostiziert handelt es sich meistens um ein duktales Carcinoma in situ (DCIS). Das DCIS ist als Brustkrebs-Vorstufe anerkannt (1).

Das Lebenszeitrisiko der Frauen liegt in Deutschland bei 12,2 %, d. h. etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (2). Zudem gehört die Brustkrebserkrankung bei Frauen trotz der verbesserten Frühdiagnostik und dem Fortschritt in den Therapieoptionen zu den häufigsten Krebssterbefällen in Deutschland; vor dem Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom und Ovarialkarzinom (2). Männer erkranken mit ca. 1 % selten an Brustkrebs. Mit einem Lebenszeitrisiko von 0,1 % sind somit 1 von 760 Männern im Laufe ihres Lebens von Brustkrebs betroffen (2).

Rund 30 % aller Frauen mit Brustkrebs in Deutschland weisen eine familiäre Belastung auf. Bei 25 % dieser Frauen kann eine Keimbahnmutation in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogenen BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen werden. Generell haben Mutationsträgerinnen ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken (3).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf und Prognose des Brustkrebses

Nach der aktuellsten Analyse des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2015/2016 ist Brustkrebs mit ca. 29,5 % die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Von zehn betroffenen Frauen sind drei jünger als 55 Jahre. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Brustkrebs beträgt bei Frauen 87 % (86-90 %) und bei Männern 77 %. Die Anzahl an Neuerkrankungen wird für das Jahr 2020 auf 69.700 Frauen und 750 Männer geschätzt (2).

Der Verlauf der Brustkrebserkrankung und die Prognose hängen maßgeblich vom Tumorstadium, der Tumorhistologie und dem Subtyp ab.

Im frühen Stadium (I und IIA) ist der Therapieansatz kurativ (Operation, Bestrahlung, neoadjuvante/adjuvante Therapie) und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 90-100 % (4).

Für Brustkrebskrankungen im lokal fortgeschrittenen Stadium (IIB, IIIA, IIIB und inflammatorisch) wird ebenfalls ein kurativer Therapieanspruch angestrebt, jedoch ist das Rezidivrisiko deutlich erhöht. Hier spielen vor allem die lokale Ausbreitung, der Befall regionaler Lymphknoten und die Biologie der Erkrankung eine entscheidende Rolle. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 70 und 90 %. Die Inzidenzrate der lokoregionären Rezidive liegt bei 5-10 % innerhalb von 10 Jahren nach Operation und Bestrahlung (4).

Das metastasierte Stadium (IV) tritt, trotz effektiver Primärtherapie und therapeutischen Fortschritten, bei ca. 20 % der Patienten auf. Aufgrund des fortgeschrittenen, metastasierten (und inoperablen) Tumorstadiums wird in diesen Fällen eine palliative Therapie angestrebt. Dies gilt ebenfalls für das in der Regel inoperable Stadium IIIC (4).

Klinisches Bild und Symptome des Brustkrebses im fortgeschrittenen Stadium

Das klinische Bild des Brustkrebses im fortgeschrittenen Stadium umfasst lokale Symptome wie tastbare Knoten und vergrößerte Lymphknoten in Axilla oder Supraklavikularregion, Hautveränderungen oberhalb des Tumors (einschließlich der sogenannten Orangenhaut), Einziehung der Haut, Veränderung der Kontur, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille sowie Rötungen und Überwärmung bei inflammatorischem Brustkrebs (4, 5). Zudem sind im metastasierten Stadium Gewichtsverlust und Leistungsminderung zu verzeichnen. Abhängig von der Lokalisation der Metastasen können auch Knochenschmerzen, Husten und Dyspnoe, Schwellung des Arms durch Lymphödeme, Ikterus und Leberinsuffizienz sowie neurologische Symptome auftreten (4).

Klassifikation und Stadieneinteilung des Brustkrebses

Grundsätzlich ist die lokoregional begrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung abzugrenzen. Beim frühen Brustkrebs steht die kurative Zielsetzung der Primärtherapie im Vordergrund. Diese umfasst Operation sowie die neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie. Im fortgeschrittenen Stadium (inoperabel bzw. Vorliegen von Metastasen) besteht für die Patienten keine Aussicht mehr auf Heilung. Die Therapieintention ist palliativ (4).

TNM-Klassifikation

Die Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation ist ein standardisiertes Einteilungssystem des Schweregrades einer Tumorerkrankung (Tabelle 3-1). Es werden die Ausdehnung/Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), der regionäre Lymphknotenbefall (N) und auffällige Metastasen (M) begutachtet. Die TNM-Klassifikation ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapieentscheidung und Prognose der Tumorerkrankung (6, 7).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Brustkrebses

Klassifikation	Definition	
T	Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Primärtumor nachweisbar	
Tis ^a	Carcinoma in situ	
	Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
	Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden.)	
T1	Tumor ≤ 20 mm im größten Durchmesser	
	T1mi	Mikroinvasion ≤ 1 mm im größten Durchmesser
	T1a	Tumor > 1 mm aber ≤ 5 mm im größten Durchmesser
	T1b	Tumor > 5 mm aber ≤ 10 mm im größten Durchmesser
	T1c	Tumor > 10 mm aber ≤ 20 mm im größten Durchmesser
T2	Tumor > 20 mm aber ≤ 50 mm im größten Durchmesser	
T3	Tumor > 50 mm im größten Durchmesser	
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben	
	T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, Vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
	T4c	Kriterien 4a und 4b
	T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N	Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. im Vorfeld entfernt)	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II	
	N1mi	Mikrometastasen (ca. 200 Zellen; > 0,2 mm aber < 2,0 mm)
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen	
	N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert

Klassifikation	Definition	
	N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna	
	N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M	Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen	
cM0(i+)	Keine Fernmetastasen in Anwesenheit von Tumorzellen/-reste $\leq 0,2$ mm z. B. im Blut nachweisbar ohne Symptomatik	
M1	Fernmetastasen $> 0,2$ mm nachweisbar	
pTNM	Wie TNM-Klassifikation postoperativ / nach pathologischer Untersuchung	
yTNM	Wie TNM-Klassifikation nach Behandlung	
<p>a: Tis (LCIS): Eine benigne Tumorentität, die mit einem malignen Tumorrisiko assoziiert wird, aber nicht zur Metastasierung fähig ist; das LCIS wurde deshalb aus der aktuellen AJCC TNM-Klassifikation entfernt.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DCIS: Duktales Carcinoma in situ, LCIS: Lobuläres Carcinoma in situ; M: Metastasis; N: Node; T: Tumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis</p> <p>Quelle: (6)</p>		

Stadieneinteilung des Brustkrebses nach UICC

Der Krankheitsverlauf lässt sich, basierend auf der TNM-Klassifikation, entsprechend der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in vier Stadien einteilen. Die Vorgaben der UICC (Tabelle 3-2) legen fest, welchem Tumorstadium die jeweils vorliegende Kombination der T-, N- und M-Kategorien entspricht.

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Brustkrebses nach UICC

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (inkl. T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^a	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1 ^a	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1 (inkl. T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIB	T4	N0-2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1
a: T0 und T1 Tumoren mit Lymphknotenmikrometastasen wurden von Stadium IIA ausgeschlossen und als Stadium IB klassifiziert. M: Metastasis; N: Node; T: Tumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis; T1: Tumor ≤ 20 mm in größter Ausdehnung; T1mi: Tumor ≤ 1 mm in größter Ausdehnung Quellen: (3, 6)			

Histologische Klassifikation des Brustkrebses

Die histologische Brustkrebsklassifikation richtet sich nach der aktuellen World Health Organisation (WHO)-Klassifikation und bildet die Basis für die Einordnung und Nomenklatur des Brustkrebses. Die histologische Zuordnung des Brustkrebses erfolgt anhand Stanz- und/oder Vakuumbiopsien sowie an Operationspräparaten (3). Es wird hierbei vorrangig zwischen dem nicht-invasiven duktalem Carcinoma in situ (DCIS) oder dem invasiven Karzinom unterschieden.

Generell sollte ebenfalls das histologische Grading nach der Graduierung von Elston und Ellis angegeben werden [Grad (G)1, G2 oder G3] (Tabelle 3-3) (8). Die Tumordifferenzierung beschreibt, wie stark das Tumorgewebe vom Normalgewebe mikroskopisch differenziert ist und dient als prognostischer Faktor (3, 8).

Tabelle 3-3: Kriterien zur Tumorgraduierung

Summenscore ^a	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3-5	Gering	G1	Gut differenziert
6-7	Mäßig	G2	Mäßig differenziert
8-9	Hoch	G3	Schlecht differenziert
a: Umfasst die Bereiche Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate G: Grad Quelle: (8)			

Molekulare Klassifikation des Brustkrebses

Brustkrebs ist eine heterogene Tumorentität mit einer diversen histologischen Einteilung. Neben der histologischen Klassifikation und den verschiedenen Tumorstadien wurden erstmals im Jahr 2000 von Perou et al. die intrinsischen Subtypen anhand von Genexpressionsanalysen beschrieben: Luminal-A und -B Karzinome sowie HER2-positive und Basal-like Karzinome (9). Die Basal-like Karzinome zeigen eine weitgehende Überschneidung mit dem TNBC (siehe auch Tabelle 3-4) (4).

In der klinischen Praxis werden die intrinsischen Subtypen maßgeblich definiert über den Hormonrezeptorstatus (ER und PgR), den HER2-Status und den Wachstumsfaktor Ki-67. Tumoren sind definiert als ER und PgR-negativ, wenn immunhistochemisch < 1 % positive Tumorzellkerne nachgewiesen werden. Bei HER2-negativen Tumoren entspricht die immunhistochemisch bestimmte HER2-Expression einem Score ≤ 2 und anhand der in-situ-Hybridisierung wurde kein Nachweis einer Genamplifikation gefunden (3).

Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Brustkrebses und Definition von Surrogatparametern

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition (Approximation mit Surrogatparametern)	Anmerkungen
Luminal A		<ul style="list-style-type: none"> • ER- und PgR-positiv • HER2-negativ • Ki67 niedrig 	„luminal A-like“
Luminal B	HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER-positiv und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> ◦ PgR-negativ ◦ Ki67 hoch 	„luminal B-like“ HER2-negativ
	HER2-positiv	<ul style="list-style-type: none"> • ER-positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki67 niedrig oder hoch 	„luminal B-like“ HER2-positiv
HER2-positiv		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER- und PgR-negativ 	
Basal-like		<ul style="list-style-type: none"> • ER- und PgR-negativ • HER2-negativ 	weitgehende Überlappung mit dem triple-negativen Karzinom
ER: Östrogenrezeptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PgR: Progesteronrezeptor Quelle: (4)			

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt. (10).

Unter dem Begriff TNBC werden Tumoren mit negativem Hormonrezeptor- und HER2-Status subsummiert. Es handelt sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren, die als gemeinsames Merkmal eine sehr aggressive Tumorbiologie aufweisen und insbesondere im metastasierten Stadium die schlechteste Prognose der Brustkrebspatienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens haben. Die mediane Überlebenszeit für Frauen mit metastasiertem TNBC beträgt weniger als ein Jahr, und fast alle sterben trotz aggressiver und toxischer systemischer Chemotherapie an ihrer Krankheit (11).

In den nachfolgenden Abschnitten liegt der Schwerpunkt (im Hinblick auf die Zielpopulation) auf der Beschreibung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC (Stadium IIIC und IV) mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10). An dieser Stelle

soll bereits angemerkt werden, dass die Bestimmung des Biomarkers Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) eine wichtige Rolle spielt. Auf den Stellenwert von PD-L1 wird in den folgenden Abschnitten eingegangen.

Klinische Bedeutung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC

Das TNBC stellt eine histomorphologisch und molekulargenetisch heterogene Gruppe dar und macht unter den jährlichen Neudiagnosen ca. 10-20 % aller Brustkrebskrankungen aus (12). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt beim TNBC mit 53,0 Jahren deutlich unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 57,7 Jahren bei anderen Brustkrebskrankungen (13). Häufiger sind auch jüngere, prämenopausale Frauen betroffen, was auf eine genetische Prädisposition hindeutet. Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Subtypen zeigt sich bei Frauen mit TNBC eine höhere Prävalenz von BRCA-Mutationen, ca. 11 % tragen Keimbahnmutationen in den BRCA1- oder BRCA2-Genen (14).

Ethnische Einflüsse spielen beim TNBC auch eine Rolle. So zeigte sich die höchste Inzidenz an TNBC bei Afroamerikanern (23,7 %) und Patienten mit hispanischer Abstammung (14,8 %), während der Anteil an TNBC bei Kaukasiern deutlich niedriger ist (11 %) (15).

Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Subtypen ist die Prognose für Patienten mit TNBC nach wie vor schlecht. TNBC-Tumoren sind im Allgemeinen größer, zeigen einen höheren histologischen Tumorgrad und bei Diagnosestellung bereits eine Beteiligung der Lymphknoten. Die aggressive Tumorbilogie des TNBC ist insbesondere durch ein erhöhtes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko in den ersten zwei bis drei Jahren sowie ein niedriges 5-Jahres-Überleben von weniger als 30 % gekennzeichnet (12). Trotz höherer Ansprechraten auf eine neoadjuvante Chemotherapie haben TNBC-Patienten ein höheres Risiko für Fernrezidive, mit einer hohen Inzidenz für prognostisch ungünstige Viszeral- und ZNS-Metastasen (12). Insgesamt weisen 74 % viszerale Metastasen auf (16), während Knochenmetastasen eher seltener als bei anderen Brustkrebs-Subtypen auftreten (17). Das Risiko für Metastasen steigt nach Diagnosestellung stark an und erreicht seinen Höhepunkt nach 1-3 Jahren. Die ungünstige Prognose der Patienten mit TNBC zeigt sich auch in einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Brustkrebskrankungen (18). Insbesondere in den höheren Stadien sind die Überlebensraten deutlich geringer (siehe Abbildung 1) (19), so liegt das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit TNBC im metastasierten Stadium nur zwischen 9 und 13 Monaten (13, 20).

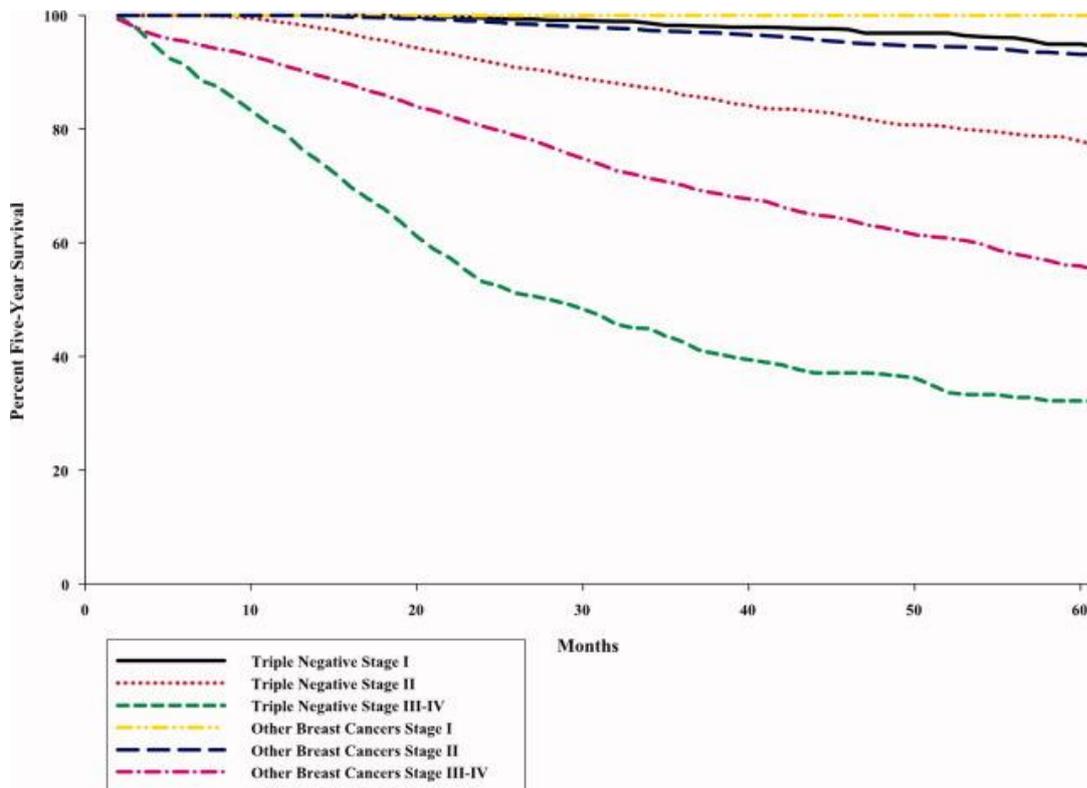


Abbildung 1: Stadienspezifische 5-Jahres-Überlebensraten beim TNBC im Vergleich zu anderen Brustkrebstypen

TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Quelle: (19)

Die Behandlung des TNBC stellt eine besondere Herausforderung dar. Aufgrund der fehlenden Expression der Hormonrezeptoren ER und PgR ist eine endokrine Therapieform nicht effektiv. Da auch der HER2-Rezeptor nicht überexprimiert wird, ist zudem eine anti-HER2-Therapie nicht angezeigt (21). Grundsätzlich besteht beim TNBC zwar eine hohe Chemotherapie-sensitivität, die Tumoren eines Lokalrezidivs und/oder einer Metastasierung zeigen sich jedoch schnell resistent gegenüber etablierten Chemotherapie-Regimen (22).

Aktuelle Studien untersuchen neue Ansatzmöglichkeiten in der palliativen Therapie des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC. Große Aufmerksamkeit richtet sich dabei auf die Immuntherapie mit anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern und auf den Biomarker PD-L1. PD-L1 ist in verschiedenen Tumorentitäten als prädiktiver Biomarker für die Therapie mit anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern anerkannt (3, 23, 24).

PD-L1-Expression als Biomarker für die Immuntherapie beim TNBC

In der Tumorthherapie gewinnen Proteine, die an der Regulation der körpereigenen Immunantwort beteiligt sind, sogenannte Immun-Checkpoints, zunehmend an Bedeutung. Der PD-1/PD-L1-Signalweg bildet einen solchen Immun-Checkpoint, über den Tumore die körpereigene Immunantwort umgehen und weiter wachsen können (Immunevasion) (25-28). Programmed Cell Death 1 (PD-1) ist ein Oberflächenrezeptor, der auf T-Zellen exprimiert wird

(29, 30). Liganden des Rezeptors sind PD-L1 und PD-L2 (25), die auf Antigen-präsentierenden Zellen und auch von Tumorzellen oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können, so auch beim TNBC. Die Bindung von PD-1 an seine Liganden PD-L1 und PD-L2 führt zu einer Inhibierung der T-Zell-Aktivität und somit zur Umgehung der körpereigenen Immunantwort (29, 30). Hier bietet sich ein Ansatzpunkt für therapeutische Interventionen zur Wiederherstellung der anti-tumoralen T-Zell-Aktivität (29, 30). Die PD-1/PD-L1-Achse ist daher ein vielversprechendes Target für die Tumorthherapie, was zur Entwicklung verschiedener monoklonaler Antikörper zur Blockierung der Bindung von PD-1 an PD-L1 geführt hat. Anti-PD-1-Antikörper, wie Pembrolizumab und Nivolumab, binden an den PD-1-Rezeptor und unterbinden die Interaktion des Rezeptors mit seinen Liganden (PD-L1 und PD-L2). Anti-PD-L1-Antikörper wie Atezolizumab und Durvalumab binden an den Liganden PD-L1 und inhibieren die Interaktion mit dem Rezeptor PD-1. Durch die Inhibierung des PD-1/PD-L1-Signalweges wird die T-Zell-Aktivität wiederhergestellt, einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor (10, 31).

Im Zuge der Entwicklung der anti-PD-1 und PD-L1-Antikörper wurde weiterhin festgestellt, dass die Höhe der Expression von PD-L1 auf Tumorzellen und Immunzellen im Tumormikromilieu mit dem Tumoransprechen auf die entsprechenden immunonkologischen Therapeutika positiv korrelieren kann. Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass die Höhe der PD-L1-Expression bei vielen Tumorentitäten zu einer schlechten Prognose führen kann (29, 32, 33).

Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde PD-L1 für Pembrolizumab, wie auch für andere immunonkologische Substanzen, bei verschiedenen Tumorentitäten in den klinischen Studienprogrammen als prädiktiver Biomarker mitentwickelt. Auf diese Weise konnte der prädiktive Wert der PD-L1-Expression für den therapeutischen Nutzen von Pembrolizumab bereits mehrfach nachgewiesen werden. Weiterhin ist zu beachten, dass PD-L1 ein sogenannter quantitativer Biomarker ist, das heißt je höher die PD-L1-Expression, desto wahrscheinlicher ist auch das Tumoransprechen auf das Therapeutikum. Dies gilt für Pembrolizumab auch für das TNBC.

Entsprechend verschiedener Tumorbiologien kann dabei die Expression von PD-L1 auf verschiedenen Zelltypen (Immun- und/oder Tumorzellen) maßgeblich für den prädiktiven Wert der jeweiligen therapeutischen Substanz sein (34-36). Aus diesem Grund existieren für die derzeit verfügbaren immunonkologischen Therapien substanzspezifische Auswertalgorithmen (sogenannte Scores) für die Bestimmung der PD-L1-Expression. Die Identifikation der für die jeweilige Tumorart maßgeblichen PD-L1-exprimierenden Zelltypen erfolgte in frühen Studien (Phase I und II) durch die systematische Korrelation der PD-L1-Expression separat für Tumorzellen und Tumor- plus Immunzellen mit dem Ansprechen auf die Pembrolizumab Therapie (37, 38).

Bestimmung von PD-L1: Definition und Charakterisierung der Scores

Entsprechend wurden für Pembrolizumab zwei PD-L1-Auswertalgorithmen (sogenannte Scores) entwickelt: Der Tumor Proportion Score, angegeben in Prozent unter alleiniger

Berücksichtigung der Tumorzell-PD-L1-Expression (TPS) (39) und der Combined Positive Score (CPS), der die PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen einbezieht (40), angegeben als Zahlenwert. Dem hohen prädiktiven Wert von PD-L1, bestimmt mit den TPS-/CPS-Auswertelgorithmen, für das Tumorsprechen und die Wirksamkeit von Pembrolizumab wurde durch die Verankerung in EMA Zulassungen für das fortgeschrittene Urothelkarzinom, das fortgeschrittene Ösophaguskarzinom, die fortgeschrittenen Kopf-Hals Tumoren und dem fortgeschrittenen nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom Rechnung getragen.

Neben dem für Pembrolizumab maßgeblichen Auswertelgorithmus beim TNBC (CPS) wurde spezifisch für Atezolizumab der sogenannte Immuncell Score (IC) entwickelt und findet beim TNBC Anwendung. Die Ermittlung des prädiktiven Wertes von PD-L1 beschränkt sich hier auf die PD-L1-Expression auf Immunzellen im Tumormikromilieu. Demgegenüber wird beim CPS aus biologisch nachvollziehbaren Gründen auch die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen mit einbezogen. Von entscheidender Bedeutung ist die Tatsache, dass die beiden substanzspezifischen Auswertelgorithmen nicht austauschbar oder vergleichbar sind. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass durch die beiden Scores unterschiedliche Patientengruppen für die Behandlung identifiziert werden (41), obgleich es sich um dasselbe Target (PD-L1) handelt. So kann es sein, dass ein Patient bei Bestimmung der PD-L1-Expression mit dem IC Score und dem entsprechenden Cut Off als negativ klassifiziert wird (kein Einsatz von Atezolizumab möglich), für die PD-L1-Bestimmung mit dem CPS Score jedoch positiv für den Einsatz von Pembrolizumab getestet werden kann.

Somit ist allein schon auf Basis der Auswertelgorithmen mit Identifikation distinkter Patientengruppen für die jeweilige Substanz ein direkter Wirksamkeitsvergleich der immunonkologischen Substanzen Pembrolizumab und Atezolizumab beim TNBC nicht möglich. Diese Differenzierung findet sich so auch in der 2021 überarbeiteten AGO Empfehlung wieder. Zur Prädiktion einer Wirksamkeit von Pembrolizumab beim TNBC soll mittels CPS die PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen berücksichtigt werden, für Atezolizumab hingegen mittels IC die PD-L1-Expression auf Immunzellen (23).

Bestimmung von PD-L1: Methodik

Das labortechnische Verfahren zur PD-L1-Bestimmung ist die Immunhistochemie (IHC), die die Bindung diagnostischer Primärantikörper an die entsprechenden Antigene (PD-L1 auf Tumor- und Immunzellen) nutzt. Das Verfahren wird unabhängig vom jeweils zugrundeliegenden Auswertelgorithmus (Score) verwendet. Derzeit sind verschiedene diagnostische Anti-PD-L1-Antikörper und Testsysteme im wissenschaftlichen und/oder klinischen Einsatz. In klinischen Studien werden folgende diagnostische Primärantikörper für die derzeit in der Entwicklung befindlichen immunonkologischen Substanzen verwendet: Dako/Agilent 22C3 für Pembrolizumab, Dako/Agilent 28-8 für Nivolumab, Ventana SP142 für Atezolizumab, Ventana SP263 für Durvalumab. Entsprechend der EMA Zulassungen mit freier Methodenwahl zur Bestimmung der PD-L1-Expression besteht keine Bindung für das pathologische Labor an die Verwendung des in den klinischen Studien verwendeten diagnostischen PD-L1-Antikörpers. Aus diesem Grund gibt es weltweit Bestrebungen, eine

Vergleichbarkeit der verschiedenen Testsysteme zu untersuchen. Für den CPS-Auswertalgorithmus konnte in einer aktuellen Arbeit (42) anhand von 196 TNBC-Tumorproben eine Austauschbarkeit der Antikörper 22C3, 28-8 und SP-263 gezeigt werden, nicht jedoch für den Antikörper SP-142, da dieser nachweislich eine Schwäche in der Detektion von PD-L1 auf Tumorzellen besitzt.

Durch verstärkte Bestrebungen und Maßnahmen seitens der deutschen Gesellschaft für Pathologie ist die PD-L1-Testung für das TNBC hochqualitativ und flächendeckend in Deutschland durchführbar. Derzeit gibt es 49 durch die Qualitätssicherungsinitiative in der Pathologie (QuIP) zertifizierte Pathologien für die PD-L1-Testung beim TNBC. Die zertifizierten Zentren sind öffentlich unter folgendem Link einsehbar: https://quip.eu/de_DE/?certyear&termId=PD-L1#institutes-map.

Für die Anreicherung des Therapieansprechens auf eine immunonkologische Substanz mittels der PD-L1-Expression ist die Definition eines Schwellenwertes für Positivität (sogenannter Cut Off) entsprechend dem jeweiligen Auswertalgorithmus entscheidend. Die Cut Offs werden tumorentitätsspezifisch anhand klinischer Daten ermittelt und finden Berücksichtigung in den jeweiligen Zulassungen.

Zielpopulation

Die Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie umfasst erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$). 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.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

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 (12).

Somit besteht bei Patienten mit fortgeschrittenem TNBC ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen. Hierbei ist zu beachten, dass eine Heilung in der palliativen Situation nicht möglich ist (43). 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 (44).

Aktuelle Therapieempfehlungen für TNBC

Für den Großteil der Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC stellt die Chemotherapie derzeit den Behandlungsstandard in der Erstlinie dar. Dabei werden die Wirkstoffe individuell als Mono- und Kombinationstherapien eingesetzt (3, 4, 23).

Die empfohlenen Chemotherapeutika beim metastasierten TNBC werden in verschiedenen Therapieschemata verabreicht, da aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden kann (3). Grundsätzlich gilt, dass aufgrund der besseren Verträglichkeit, bei Tumoren mit geringen Beschwerden und langsamem Wachstum, eine Monotherapie einer Kombinationstherapie vorzuziehen ist. Eine Alternative für Patienten ohne hohen Remissionsdruck ist die sequenzielle Applikation von einzelnen Zytostatika.

Bei der Monotherapie sind Taxan- oder Anthrazyklin-haltige Therapien die bevorzugte Wahl in der Erstlinienbehandlung des metastasierten TNBC. Sie stellen die wirksamsten Einzelsubstanzen dar und können die Überlebenszeit sowohl in der Monotherapie als auch in Kombinationstherapien verlängern (3, 4, 45, 46). Voraussetzung ist, dass der Patient noch kein Anthrazyklin und/oder Taxan im Rahmen einer früheren (neo)adjuvanten Therapie erhalten hat oder bei akzeptabler Verträglichkeit seit mindestens einem Jahr ohne Therapie war (45). In einer Cochrane Meta-Analyse zeigten Ghersi et al. (47), dass Taxan-haltige Chemotherapien bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs mit einem verbesserten Progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben sowie einer höheren Ansprechrate im Vergleich zu nicht-Taxan-haltigen Regimen assoziiert waren. Zudem gingen sie mit einem geringeren Risiko für Übelkeit und Erbrechen einher; jedoch wurde ein erhöhtes Risiko für Neurotoxizität beobachtet (47). Eine Monotherapie mit einem Taxan stellt also eine bevorzugte Therapieoption beim metastasierten TNBC in der Erstlinie dar.

Sofern im (neo)adjuvanten Setting noch kein Platin verabreicht wurde, empfehlen nationale und internationale Leitlinien sowie die AGO Kommission Mamma aufgrund höherer Ansprechraten in der Erstlinienbehandlung des metastasierten TNBC eine Therapie mit einem Platinderivat (4, 23, 48). Insbesondere beim Vorliegen von BRCA-Mutationen werden durch Platinderivate signifikant höhere Remissionsraten und eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Docetaxel erreicht (3, 4).

Kombinationen mit einer zweiten zytostatischen Substanz sind vor allem bei hohem Remissionsdruck (z. B. bei stärkeren Beschwerden, fortgeschrittenen viszerale Metastasen

oder raschem Tumorwachstum) oder im Falle eines kurzen krankheitsfreien Intervalls (< 12 Monate) angezeigt (3, 4, 23). Wirksame Substanzen sind Anthrazykline, Taxane, Platinderivate und Gemcitabin. Bei der Wahl der Erstlinientherapie ist die Vorbehandlung im kurativen Setting zu berücksichtigen, hier ist der Therapiestandard ein Anthrazyklin/Taxan-basiertes Regime (23). Es ist zu beachten, dass bei kurzem DFI von < 12 Monaten eine Re-Challenge mit derselben Substanzklasse nicht angezeigt ist (48, 49). Die ESMO-Leitlinie von 2020 empfiehlt in der Erstlinientherapie für Patienten mit schnellem Wachstum des Tumors und dringendem Bedarf nach Krankheits- und Symptomkontrolle die Kombination Gemcitabin/Carboplatin (48).

In den Leitlinien wird in der Erstlinientherapie weiterhin die Kombination aus Chemotherapie und dem antiangiogenetisch wirksamen Antikörper Bevacizumab empfohlen. In Kombination mit Taxanen oder anderen Zytostatika (Anthrazykline, Capecitabin) kann die Remissionsrate erhöht und das Progressionsfreie Überleben verlängert werden, allerdings mit einer erhöhter Nebenwirkungsrate und ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben (3, 4).

Für Patienten mit TNBC und BRCA1/BRCA2-Keimbahnmutationen stehen unter anderem auch für die Erstlinientherapie die Wirkstoffe Olaparib und Talazoparib zur Verfügung. Diese sind Inhibitoren der PARP-Enzyme (PARP-1, PARP-2 und PARP-3), die zur Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen benötigt werden (50, 51). Allerdings treten BRCA-Mutationen nur bei ca. 11 % der TNBC-Patienten auf (14).

Immun-Checkpoint Inhibitoren

Immuntherapien haben aktuell einen besonderen Stellenwert in der Tumorthherapie erlangt. Der Fokus liegt dabei auf den PD-1/PD-L1-Inhibitoren, die bei einer Vielzahl von metastasierten soliden Tumoren wirksam sind bei einem akzeptablen Toxizitätsprofil. Dies hat in den letzten Jahren zur Zulassung von verschiedenen PD-1/PD-L1-Inhibitoren in diversen Indikationen geführt (10, 31, 52, 53).

Für das TNBC wurde mittels Erstellung von Genexpressionsprofilen ein Zusammenhang zwischen der Expression immunmodulatorischer Gene und besseren klinischen Ergebnissen gezeigt (54, 55). Darüber hinaus wurde über eine signifikante Infiltration von metastasierten TNBC-Tumoren mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL) berichtet, was auf eine erhöhte Immunogenität des Tumors hinweist. Eine Auswertung der Phase-II-Studie KEYNOTE 086 zeigte, dass in der Erstlinienbehandlung insbesondere Patienten mit hohen Konzentrationen an TIL von der Therapie mit Pembrolizumab profitieren. Weiterhin wurde eine signifikante Korrelation von TIL und der PD-L1-Expression (mit CPS Score bestimmt) nachgewiesen (56).

Im Rahmen der klinischen Entwicklung der PD-1/PD-L1-Inhibitoren hat sich mittlerweile die Expression von PD-L1 in verschiedenen Tumorentitäten – darunter auch das lokal rezidivierende nicht resezierbare oder metastasierende TNBC – als prädiktiver Biomarker für die Therapie mit anti-PD-1/PD-L1-Antikörpern bewährt. Die erste Zulassung des anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab bei metastasiertem TNBC wurde für Tumoren erteilt, die PD-L1-exprimieren (siehe folgender Abschnitt).

Atezolizumab

Für den PD-L1-Inhibitor Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel wurden positive Ergebnisse aus der Studie IMpassion130 publiziert. In die Studie wurden Patienten mit nicht resezierbaren lokal fortgeschrittenen oder metastasierten TNBC eingeschlossen (57).

Die finale Auswertung des Progressionsfreien Überlebens in der ersten Interimsanalyse ergab für die Gesamtpopulation einen signifikanten Vorteil für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel vs. nab-Paclitaxel (7,2 Monate vs. 5,5 Monate; $p = 0,002$). Im Gegensatz dazu war die Auswertung der Gesamtpopulation für das Gesamtüberleben nicht signifikant (21,3 vs. 17,6 Monate; $p = 0,08$). Gemäß Analyseplan konnte aus diesem Grund die Auswertung des Gesamtüberlebens für die PD-L1-positiven Patienten nur rein explorativ durchgeführt werden. Das OS für PD-L1-positive Patienten betrug 25,0 vs. 15,5 Monate zugunsten von Atezolizumab (57, 58). Die finale ebenfalls explorative Auswertung des OS für PD-L1-positive Patienten ergab 25,4 vs. 17,9 Monate zugunsten von Atezolizumab (59). Die PD-L1-Expression wurde anhand des IC bestimmt, PD-L1 wird hier nur auf Immunzellen ermittelt. Der Schwellenwert für PD-L1 war definiert als $IC \geq 1\%$.

Bei den Einschlusskriterien von IMpassion130 ist hervorzuheben, dass die Patienten ein therapiefreies Intervall von ≥ 12 Monaten nach der kurativen Therapie aufweisen mussten. Patienten mit einem früheren Rezidiv wurden nicht eingeschlossen. Bei der Chemotherapie war lediglich nab-Paclitaxel (\pm Atezolizumab) vorgesehen, weitere Chemotherapien standen nicht zur Auswahl.

Pembrolizumab

Erste klinische Studien (Phase-I und II) mit Patienten mit einem metastasierten TNBC konnten zeigen, dass eine Monotherapie mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab eine gut verträgliche und wirksame Behandlung mit dauerhafter Antitumoraktivität darstellt. In diesen Studien gab es erste Hinweise, dass insbesondere Patienten mit PD-L1-positivem TNBC von einer Therapie mit Pembrolizumab profitieren können (KEYNOTE 012 und KEYNOTE 086) (60, 61). Auch in der Phase-III-Studie KEYNOTE 119 wurde bei Patienten mit metastasiertem TNBC eine klare Abhängigkeit der Wirksamkeit einer Pembrolizumab-Monotherapie vom Biomarker PD-L1 gezeigt. Hierbei verbesserte sich das mediane Gesamtüberleben mit steigendem CPS Schwellenwert ($CPS \geq 1$, ≥ 10 und ≥ 20) (62). Aufgrund der vorliegenden Daten stellt die PD-L1-Expression mit CPS einen klinisch validierten prädiktiven Biomarker für die Therapie des TNBC mit Pembrolizumab dar.

Dies ist von klinischer Relevanz, denn Patienten mit metastasiertem TNBC sind zu einem wesentlichen Prozentsatz PD-L1-positiv. In der Zulassungsstudie KEYNOTE 355 zeigten 75,1 % bzw. 38,1 % der Patienten eine PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen (für $CPS \geq 1$ bzw. $CPS \geq 10$).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Die Vielzahl an aktuell laufenden und geplanten Studien im lokal rezidivierenden nicht resezierbaren und metastasierenden Stadium des TNBC unterstreicht den großen therapeutischen Bedarf, der bei den betroffenen Patienten besteht. Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt, Die Leitlinien empfehlen vorrangig Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Regime (3). Dabei ist insbesondere die Gruppe der Patienten mit einem kurzen krankheitsfreien Intervall zu berücksichtigen. Diese Patienten zeigen bereits innerhalb weniger Monate nach der kurativen Behandlung mit Chemotherapie ein Rezidiv. Diese Patienten mit raschem Tumorwachstum haben eine besonders schlechte Prognose und einen großen Bedarf nach einer wirksamen Therapie (20).

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist ein anti-PD-1-Antikörper und seit dem 19.10.2021 in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, zugelassen.

Die Zulassung basiert auf der Phase-III-Studie KEYNOTE 355 (63). In der Studie konnte für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) bei Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 6,9 Monate gegenüber Chemotherapie gezeigt werden (23,0 vs. 16,1 Monate) (64). Dies ist umso bemerkenswerter, da in der Studie KEYNOTE 355 das krankheitsfreie Intervall mit ≥ 6 Monaten definiert war und somit auch Patienten mit besonders aggressiver und behandlungsbedürftiger Tumorerkrankung in die Studie eingeschlossen werden konnten. Dem wird auch in der 2021 überarbeiteten AGO Empfehlung Rechnung getragen. Bei Patienten mit metastasiertem TNBC ist – unabhängig von einer Keimbahnmutation in BRCA1/2 oder PALB2 – eine immunonkologische Therapie angezeigt. Für die Erstlinienbehandlung bei Patienten mit einem Therapie-freien Intervall von ≥ 12 Monaten wird Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel für PD-L1 IC $\geq 1\%$ empfohlen. Im Falle eines kürzeren Therapie-freien Intervalls von ≥ 6 Monaten wird eine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (nab-Paclitaxel oder Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) bei PD-L1 CPS ≥ 10 empfohlen (23). Somit ist – neben den Unterschieden in den Auswertelgorithmen – auch auf Basis des Krankheitsprogresses mit Abgrenzung distinkter Patientengruppen (krankheitsfreies Intervall ≥ 6 Monate vs. ≥ 12 Monate) für die jeweilige Therapie ein direkter Wirksamkeitsvergleich der immunonkologischen Substanzen Pembrolizumab und Atezolizumab beim TNBC nicht möglich.

Für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab stehen dem behandelnden Arzt drei etablierte Chemotherapie-Regime (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) zur Auswahl, die eine flexible und patientenindividuelle Therapie sicherstellen. Zum einen kann bei entsprechender Indikation mit einer Taxan-Monotherapie (Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) behandelt werden. Zum anderen wird der Tatsache Rechnung getragen, dass bei schnellem Rezidiv (< 12 Monate) nach (neo)adjuvanter Therapie sowohl ein Wechsel der Chemotherapie

indiziert, oder – auf Grund des hohen Remissionsdrucks – eine Kombinationschemotherapie angezeigt ist. Eine Monotherapie mit einem Taxan ist in dieser Situation häufig nicht geeignet. In diesem Fall steht dem Arzt eine etablierte Kombinationstherapie (Gemcitabin/Carboplatin) als weitere Option zur Verfügung (3, 4, 23, 48, 49).

Dass die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und Chemotherapie neben dem Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie zeigen konnte, dass das Hinzufügen von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie nicht zu einer schlechteren Lebensqualität führt, bei gleichzeitig bekanntem Nebenwirkungsprofil, das zudem gut zu handhaben ist, ist für diese Patienten im palliativen Setting als besonders positiv anzusehen.

Zudem ermöglicht Pembrolizumab eine Abschätzung des Therapieansprechens und der Wirksamkeit des Arzneimittels über den etablierten prädiktiven Biomarker PD-L1, der mittels CPS-Score bestimmt wird (siehe Abschnitt 3.2.1).

Mit der Kombination aus Pembrolizumab plus Chemotherapie (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) steht erwachsenen Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) eine neue, gut verträgliche und wirksame immunonkologische Therapie zur Verfügung. Die Therapie kann durch die Wahl des Chemotherapeutikums (Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin) patientenindividuell gestaltet werden und inkludiert auch besonders behandlungsbedürftige Patienten mit kurzem krankheitsfreiem Intervall. Dies trägt insbesondere zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv bei und kann das Spektrum an dringend benötigten neuen Therapieoptionen erweitern.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Epidemiologische Daten für das lokal rezidivierende nicht resezierbare oder metastasierende TNBC liegen bundesweit in Deutschland nicht vor. Den umfassendsten Überblick zur Prävalenz und Inzidenz des Brustkrebses bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI. Die aus einer Datenbankabfrage gewonnenen Daten werden daher im Folgenden herangezogen (65). Für absolute und relative Überlebensraten und

das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2019 verwendet (2).

Inzidenz – Datenbasis RKI

Brustkrebs stellt nach der aktuellsten Datenlage des RKI aus dem Jahr 2016 mit 29,5 % die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland dar und führt mit 17,6 % zu den häufigsten Krebssterbefällen (2). Mit 1 % aller Neuerkrankungen tritt ein Brustkrebs bei Männern dagegen nur sehr selten auf. Im Jahr 2016 erkrankten in Deutschland 68.950 Frauen und 710 Männer an Brustkrebs. Dies entspricht einer jährlich rohen Erkrankungsrate von 165,2 Fällen pro 100.000 Frauen und 1,7 Fällen pro 100.000 Männern. Die Vorausberechnung des RKI für das Jahr 2020 geht von einer leichten Steigerung der Inzidenz aus und prognostiziert 69.700 neuerkrankte Frauen und 750 neuerkrankte Männern (2). Tabelle 3-5 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für den Brustkrebs für Deutschland.

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für den Brustkrebs für Deutschland

Inzidenz	2015		2016		Prognose für 2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	69.630	600	68.950	710	69.700	750
Rohe Erkrankungsrate ^a	167,7	1,5	165,2	1,7	167,6	1,8
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	113,7	1,0	112,2	1,1	110,4	1,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	64	72	64	72	n. v.	n. v.
Mortalität	2015		2016		2017	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	18.136	159	18.570	166	18.401	192
Rohe Sterberate ^a	43,7	0,4	44,5	0,4	43,3	0,5
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	23,0	0,2	23,4	0,3	22,9	0,3
Mittleres Sterbealter ^c	75	75	75	75	76	77
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre			
	Frauen	Männer	Frauen	Männer		
Prävalenz	313.500	2.600	584.900	4.200		
Absolute Überlebensrate (2013-2014) ^d	79 (78–82)	62	66 (65–69)	46		
Relative Überlebensrate (2013-2014) ^d	87 (86–90)	77	82 (81–86)	72		
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) Quelle: (2) n. v.: Nicht verfügbar						

Mit der Einführung des Mammographie-Screenings hatte sich die Zahl der Neuerkrankungen zwischen den Jahren 2005 und 2009 zunächst erhöht und zeigt im späteren Verlauf seit 2009 einen langsamen Rückgang (siehe Abbildung 2). Der anfängliche Anstieg der Inzidenz ab 2005 ist mutmaßlich auf die verbesserte Diagnose vieler Brustkrebsfälle im asymptomatischen Stadium zurückzuführen. Der Rückgang ab 2009 kann mit den bereits im frühen Stadium und zu einem früheren Zeitpunkt diagnostizierten Tumoren erklärt werden. In Abbildung 3 ist zu erkennen, dass mit der Einführung des Mammografie-Screenings zwischen 2005 und 2009 vermehrt Brustkrebsfälle im frühen Stadium (UICC I) diagnostiziert wurden. Gleichzeitig nahm damit die Inzidenz von Spätstadien ab (66).

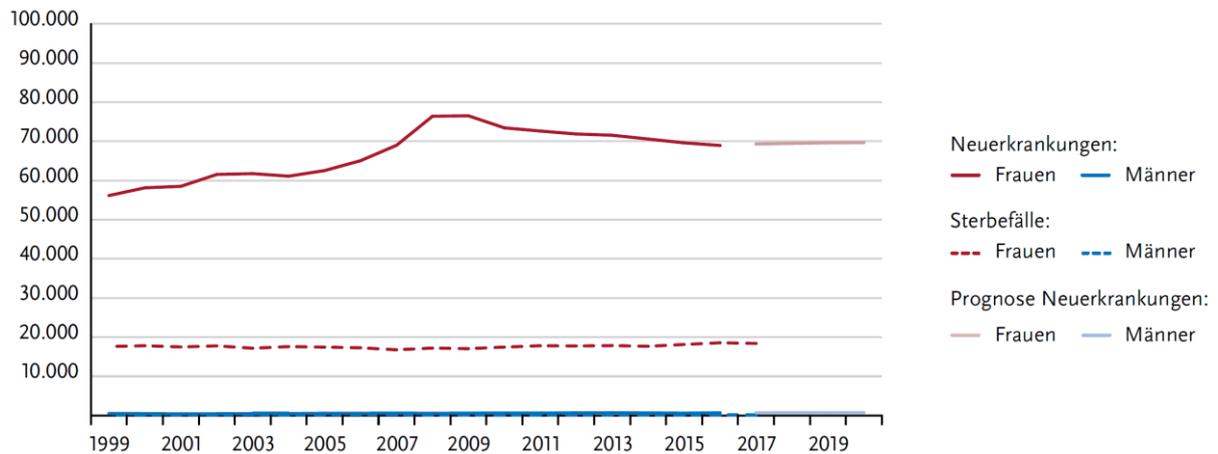


Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht für den Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland, 1999 bis 2016/2017 inkl. Prognose der Inzidenz bis 2020

Quelle: (2)

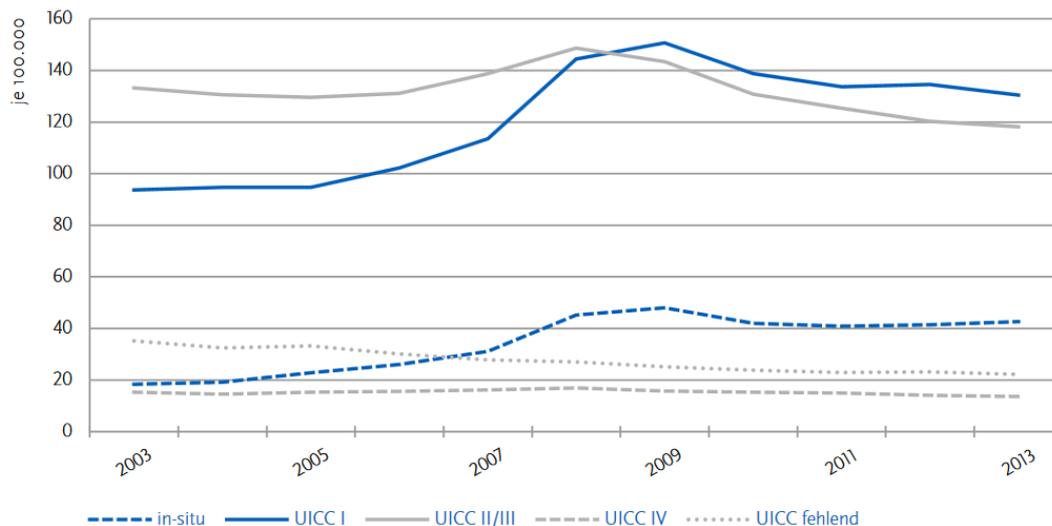


Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Frauen mit Brustkrebs inklusive der in-situ Karzinome.

Quelle: (66)

Beim Auftreten eines Brustkrebses zeigen sich starke geschlechtsspezifische Unterschiede. Das Lebenszeitrisiko bei Frauen in Deutschland liegt bei 12,2 %, d. h. eine von acht Frauen wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken. Mit einem Lebenszeitrisiko von 0,1 % sind hingegen nur 1 von 760 Männern im Laufe ihres Lebens von einem Brustkrebs betroffen (2).

Das Erkrankungsalter bei Frauen liegt durchschnittlich bei 64 Jahren und bei Männern bei 72 Jahren (siehe Tabelle 3-5). Jedoch sind fast drei von zehn Frauen zur Zeit der Diagnose der Erkrankung jünger als 55 Jahre (2). Abbildung 4 zeigt deutlich, dass mit zunehmendem Alter die Rate an Neuerkrankungen ansteigt. Besonders häufig sind Frauen ab 50 + Jahren von Brustkrebs betroffen.

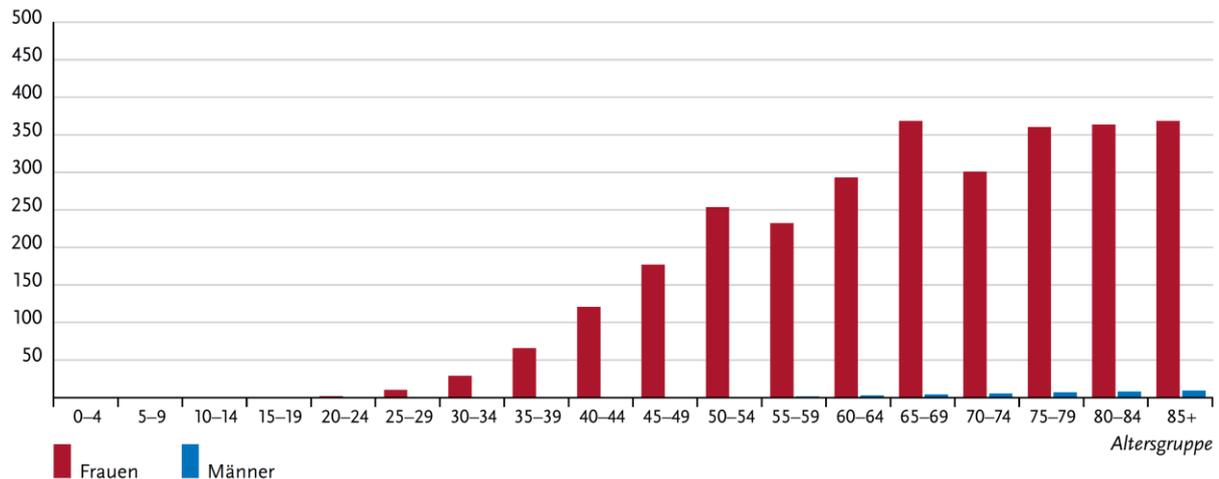


Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungen (je 100.000) nach Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland, 2015–2016.

Quelle: (2)

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für das Jahr 2016 beträgt bei Frauen 87 % und bei Männern 77 % (2). Im Vergleich zu den Vorjahren (Tabelle 3-6) konnte bei Frauen eine leichte Steigerung der relativen 5-Jahres-Überlebensrate verzeichnet werden. Dieser positive Effekt könnte auf das zwischen 2005 und 2009 eingeführte Mammographie-Screening oder auf bessere Therapiemöglichkeiten zurückzuführen sein. Bei Männern hingegen ist die 5-Jahres-Überlebensrate über den Zeitraum 2007 bis 2014 leicht gesunken und stieg erst ab dem Jahr 2015 an.

Tabelle 3-6: Relative 5-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebs in Deutschland in Prozent, 2007 bis 2016

Jahrespanne	2007–2008	2009–2010	2011–2012	2013–2014	2015–2016
Frauen	85	86	87	87	87
Männer	76	71	74	73	77

Quelle: (65)

Prävalenz – Datenbasis RKI

In Deutschland betrug die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs im Jahr 2016 bei Frauen 313.500 und bei den Männern 2.600 (siehe Tabelle 3-5) (2). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 316.100.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2021–2026 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2021–2026 berechnet (67). Das in Deutschland zwischen 2005 und 2009 eingeführte Mammographie-Screening beeinflusst den Verlauf der Inzidenzrate maßgeblich. Um diesen Einfluss gering zu halten, dienen als Grundlage für die Extrapolation die vom ZfKD veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz zum Brustkrebs der Jahre 2012-2017 (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs für Deutschland in den Jahren 2012-2017

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2012	weiblich	175,7	72.250	793,0	326.264
	männlich	1,9	733	6,4	2.522
2013	weiblich	174,3	71.760	779,7	321.301
	männlich	2,0	770	6,8	2.696
2014	weiblich	171,3	70.704	761,3	314.873
	männlich	1,8	705	6,9	2.742
2015	weiblich	169,1	70.187	746,4	310.953
	männlich	1,6	633	6,7	2.698
2016	weiblich	165,1	68.906	733,0	306.579
	männlich	1,7	695	6,8	2.782
2017	weiblich	160,7	67.297	716,8	300.689
	männlich	1,6	647	6,6	2.694
Quelle: (65)					

Veränderung der Inzidenz

Seitdem die Einführung des Mammografie-Screening-Programms im Jahr 2009 abgeschlossen war, kam es zu einer Reduktion der rohen Inzidenzrate bei Frauen, welche sich bis 2017 fortgesetzt hat (65). Die Inzidenzrate für Männer schwankte dagegen nur minimal; ein deutlicher ansteigender oder sinkender Trend ist dabei nicht zu erkennen. Auch für die folgenden Jahre kann davon ausgegangen werden, dass sich diese Trends fortsetzen werden.

Da für die Jahre ab 2018 keine Daten zur Inzidenzrate vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2021–2026 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2012–2017 (siehe Tabelle 3-7). Für Frauen wurde dabei mit der folgenden Regressionsgleichung gerechnet:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = -2,9943x + 6201,4$; $R^2 = 0,9711$

Für Männer wurde dagegen die zuletzt verfügbare Inzidenzrate von 2017 auch für die folgenden Jahre konstant gehalten. Die Inzidenz (Fallzahlen) für 2021 und die kommenden fünf Jahre (2022–2026) wurden anhand der für das jeweilige Jahr kalkulierten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet.

Veränderung der Prävalenz

Die Prävalenz bei Frauen zeigte im Vergleich zur Inzidenz einen verzögerten Anstieg der Prävalenzraten, die im Jahr 2012 ihren Höhepunkt erreichte. Seitdem ist auch für die Prävalenz bei Frauen ein Absinken der Raten zu beobachten (65). Es wird daher angenommen, dass sich dieser Trend auch für die Jahre 2021–2026 fortsetzen wird. Die Prävalenzrate für Männer stieg zunächst leicht an, blieb aber seit 2013 auf einem konstanten Level. Entsprechend des Vorgehens zur Inzidenz wird basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2012–2017 mittels linearer Regression auf die Jahre 2021–2026 extrapoliert. Für Frauen wurde dabei mit der folgenden Regressionsgleichung gerechnet:

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y = -15,314x + 31606$; $R^2 = 0,9984$

Für Männer wurde die zuletzt verfügbare Prävalenzrate von 2017 für die folgenden Jahre konstant gehalten. Die 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen 5-Jahres-Prävalenz und der vom Statistischen Bundesamt vorausberechneten Bevölkerungszahl berechnet.

In Tabelle 3-8 sind die für das Jahr 2021 und die kommenden fünf Jahre kalkulierten Inzidenzen und 5-Jahres-Prävalenzen für Frauen und Männer dargestellt.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses für Deutschland für das Jahr 2021 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2021	weiblich	42.257	149,9	63.343	656,4	277.375
	männlich	41.219	1,6	660	6,6	2.720
2022	weiblich	42.292	146,9	62.127	641,1	271.134
	männlich	41.269	1,6	660	6,6	2.724
2023	weiblich	42.308	143,9	60.881	625,8	264.763
	männlich	41.299	1,6	661	6,6	2.726
2024	weiblich	42.305	140,9	59.608	610,5	258.272
	männlich	41.310	1,6	661	6,6	2.726
2025	weiblich	42.283	137,9	58.308	595,2	251.668
	männlich	41.301	1,6	661	6,6	2.726
2026	weiblich	42.241	134,9	56.983	579,8	244.913
	männlich	41.272	1,6	660	6,6	2.724

Angaben basieren auf eigenen Berechnungen.
G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4 / Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000.
Quellen: (65, 67, 68)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie	295–303	260–267
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Für die Berechnung der Zielpopulation werden die vom ZfKD veröffentlichten epidemiologischen Daten, Daten deutscher Landeskrebsregister und Daten aus nationalen und internationalen Studien herangezogen. Die Berechnung der Zielpopulation erfolgt analog Abbildung 5. Grundsätzlich werden sowohl Frauen als auch Männer vom Anwendungsgebiet von Pembrolizumab umfasst. Soweit in den Publikationen keine Daten für beide Geschlechter verfügbar sind, wird ausschließlich mit den Angaben für Frauen gerechnet. Da Männer nur einen minimalen Anteil der Neuerkrankungen ausmachen, kann davon ausgegangen werden, dass die sich daraus ergebende Unsicherheit minimal ist.

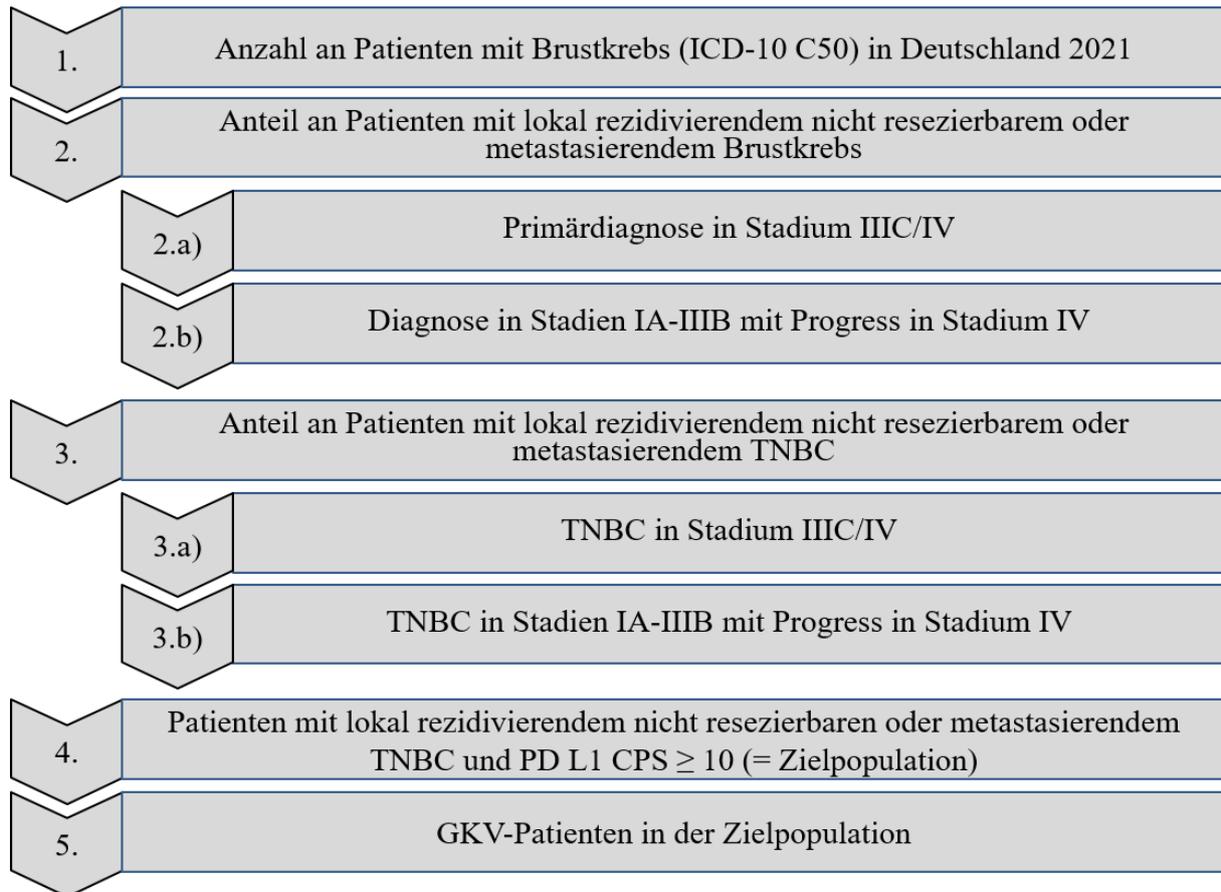


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Schritt 1: Anzahl an Patienten mit Brustkrebs

Ausgehend für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2021 wird die mittels der Regressionsgleichung prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2021 herangezogen (siehe Tabelle 3-8). Die Prognose der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC ist mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 20 % sehr schlecht (4). Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Erstlinienbehandlung handelt, kommen alle inzidenten Patienten für eine Behandlung in Betracht. Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine Anzahl an 64.003 neuerkrankten Patienten für beide Geschlechter (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten mit Brustkrebs in Deutschland

	Patienten mit Brustkrebs (ICD-10 C50)		
	Frauen	Männer	Gesamt
Inzidenz 2020	64.531	658	65.189
Inzidenz 2021	63.343	660	64.003
ICD: International Classification of Diseases Quellen: siehe Tabelle 3-8 (65, 68)			

Schritt 2: Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem Brustkrebs

2. a) Patienten mit Primärdiagnose im Stadium IIIC/IV

Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ist für die Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Brustkrebses indiziert. Für Patienten mit einer solchen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung ist in der Regel keine kurative Behandlung mehr angezeigt. Patienten, für die ausschließlich ein palliatives Therapieziel infrage kommt, werden den UICC-Stadien IIIC und IV zugeordnet. Daher werden für die Ableitung der Zielpopulation ausschließlich Patienten dieser Stadieneinteilung berücksichtigt.

Epidemiologische Daten zur Stadieneinteilung des Brustkrebses finden sich in Landeskrebsregistern verschiedener Bundesländer. Ausschließlich im Krebsregister Hessen werden dabei konkrete Angaben zum Stadium IIIC gemacht (69). Darüber hinaus werden in den weiteren verfügbaren Registern analog zum Vorgehen des RKI ausschließlich die Stadien III und IV ausgewiesen, ohne eine separate Aufteilung des Stadiums III vorzunehmen (siehe Tabelle 3-11). Der im Krebsregister Hessen angegebene Anteil von 9,0 % (Stadium IV, ohne unbekannte Fälle) entspricht in etwa den Anteilen für das Stadium IV, die in den anderen Landeskrebsregistern angegeben sind. Daher wird davon ausgegangen, dass sich die Angaben des Krebsregisters Hessen auf die deutsche Bevölkerung übertragen lassen. Es wird die Summe der darin angegebenen Anteile des Stadium IIIC (1,8 %) und IV (9,0 %) für die weitere Berechnung der Zielpopulation herangezogen, woraus sich ein Anteil von 10,8 % bzw. 6.912 Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem Brustkrebs ergeben, die initial im Stadium IIIC oder IV diagnostiziert werden (siehe Tabelle 3-11) (69).

Tabelle 3-11: Anteil des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Brustkrebses am Brustkrebs insgesamt in Deutschland

Quelle	Datenstand	Anteil des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Brustkrebses am Brustkrebs insgesamt
Krebsregister Hessen 2020 ^a	2016	Stadium IIIC 1,8 % Stadium IV 9,0 %
Weitere Quellen		
RKI 2019 ^a	2015/2016	Stadium III 13 % Stadium IV 7 %
Bremer Krebsregister 2016	2011–2013	Stadium III Männer –/Frauen 8 % Stadium IV Männer –/Frauen 4 %
GKR der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen 2015	2009–2012	Stadium III 12,5 % Stadium IV 6,0 %
Krebsregister Oberfranken 2014	2002–2009	Stadium III 15,8 % Stadium IV 7,0 %
a: ohne unbekannte Fälle GKR: Gemeinsames Krebsregister; RKI: Robert Koch-Institut Quellen: (2, 69-72)		

2. b) Patienten mit Primärdiagnose im Stadium I-III B und Progress in fortgeschrittene Stadien

Neben den Patienten, die im Jahr 2021 neu im Stadium IIIC oder IV diagnostiziert werden, sind für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie auch Patienten geeignet, die im Vorjahr mit einem früheren Stadium (I– III B) diagnostiziert wurden und deren Erkrankung trotz Therapie in Stadium IIIC und IV fortschreitet. Ausgangspunkt für die Berechnung ist die mittels der Regressionsgleichung prognostizierte Inzidenz für das Jahr 2020 (siehe Tabelle 3-10).

Zur Berechnung der Anzahl dieser Patienten werden die epidemiologischen Daten zur Stadieneinteilung des Brustkrebses aus dem Krebsregister Hessen herangezogen. Demnach wurden zum Auswertungszeitpunkt 42,5 % der Patienten im Stadium IA diagnostiziert, 0,7 % im Stadium IB, 27,6 % im Stadium IIA, 11,2 % im Stadium IIB, 4,2 % im Stadium IIIA sowie 3,1 % im Stadium IIIB (69). Bezogen auf die 65.189 Brustkrebsneuerkrankungen im Jahr 2020 (siehe Tabelle 3-10) ergeben sich somit 58.214 Patienten mit Brustkrebs in den Stadien I-III B.

Der Auswertung des TRM zu 58.731 Patienten ohne Metastasen aus den Jahren 1998–2020 ist zu entnehmen, dass innerhalb dieses ersten Jahres 1,8 % der Patienten aus früheren Stadien mit M0-Status (siehe auch Abschnitt 3.2.1) eine Metastase entwickeln und daher dem Stadium IV zugeordnet werden können (73). Anhand dieser Angaben ergeben sich 1.048 Patienten, die

einen Progress ins Stadium IV erleiden und ebenfalls für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie infrage kommen. Mangels belastbarer Daten werden allerdings solche Patienten vernachlässigt, die einen Progress aus frühen Stadien (I-III B) in das Stadium III C erleiden. Dies kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Tabelle 3-12: Brustkrebsdiagnose je Stadium und Progressereignisse

Quelle	Datenstand	Brustkrebsdiagnose je Stadium und Progressereignisse
Krebsregister Hessen 2020 ^a	2016	Diagnose nach Stadium: Stadium IA 42,5 % Stadium IB 0,7 % Stadium IIA 27,6 % Stadium IIB 11,2 % Stadium IIIA 4,2 % Stadium IIIB 3,1 %
Tumorregister München 2021	1998–2020	Metastase als erstes Progressionsereignis nach 1 Jahr: 1,8 %
a: ohne unbekannte Fälle Quellen: (69, 73)		

Schritt 3: Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC

3. a) Patienten mit TNBC als Primärdiagnose im Stadium III C/IV

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie umfasst ausschließlich Patienten mit einem TNBC. Angaben zum Anteil dieses molekularen Subtyps lassen sich u. a. in den tumorspezifischen Auswertungen des Tumorregisters München (TRM) finden. Dabei wurden 198 von 2.274 untersuchten Patienten mit metastasiertem Brustkrebs (8,7 %) dem TNBC-Subtyp zugeordnet (74).

In einer bevölkerungsbezogenen Analysen deutscher Krebsregisterdaten von Schrodi et al. lassen sich weiterhin Angaben zu 2.031 primär metastasierten Patienten finden (75). Die darin angegebenen Anteilswerte belaufen sich auf 9,0 % an Patienten mit TNBC und liegen daher in einer vergleichbaren Größenordnung wie die Angaben des TRM. Zudem werden von Schrodi et al. Untersuchungen zum TNBC bei nicht metastasierten Tumoren gemacht und auch hier je nach betrachteter Population ein Anteil von 8,7% bzw. 8,9% angegeben. Die Verteilung des molekularen Subtyps TNBC kann gemäß dieser Angaben als vergleichbar zwischen den Stadien III C und IV angenommen werden.

Die verwendeten Quellen beruhen ausnahmslos auf Daten deutscher Patienten, weshalb von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann. Für die Ableitung der Zielpopulation wird mit einer Spanne von 8,7 %–9,0 % aus allen verfügbaren

Quellen gerechnet (Tabelle 3-13). Daraus ergeben sich 601–622 Patienten mit einem lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC.

Tabelle 3-13: Anteil des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC am lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Brustkrebs in Deutschland

Quelle	Datenstand	Anteil des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC am lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Brustkrebs
Tumorregister München 2017	2002–2015	M1 198/2.274 = 8,7 %
Schrodi et al. 2017	2004–2015	M0: 2.602/29.829 = 8,7 % M0: 2.710/30.419 = 8,9 % M1: 182/2.031 = 9,0 %
Spanne Studien IIIC/IV		8,7 %–9,0 %
TNBC: Triple-negativer Brustkrebs Quellen: (74, 75)		

3. b) Patienten mit TNBC als Primärdiagnose im Stadium I-IIIb und Progress in fortgeschrittene Stadien

Das TRM gibt einen Anteil von 16,6 % an TNBC-Patienten an, deren Tumore in frühen Stadien diagnostiziert werden und einen Progress in Form einer Metastasierung erfahren (74). Daher werden die sich daraus ergebenden 174 Patienten ebenfalls der Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie hinzugerechnet.

In der Summe entspricht der Anteil mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC 775–796 Patienten.

Schritt 4: Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC und PD-L1 CPS ≥ 10

Registerdaten zum PD-L1 Combined Positive Score (CPS) sind für die Zielpopulation von Pembrolizumab nicht verfügbar. Für die Ableitung des PD-L1 CPS werden daher die Angaben der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 355 verwendet, die Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegen Placebo in Kombination mit Chemotherapie bei Erstlinien-Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC untersuchte (64).

In der KEYNOTE-355 konnten folgende Häufigkeiten ermittelt werden:

PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen mit CPS ≥ 1 : 75,1 %

PD-L1-Expression auf Tumor- und Immunzellen mit CPS ≥ 10 : 38,1 %

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 355 können aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext gesehen werden (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1 Modul 4 B).

Für die Ableitung der Zielpopulation wird mit einem Anteil von 38,1 % für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren mit $\text{CPS} \geq 10$) gerechnet. Somit ergeben sich 295–303 Patienten mit einem lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC und PD-L1 $\text{CPS} \geq 10$.

Schritt 5: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich im Juni 2021 auf 73.385.222 Personen (76). Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes zum Stand vom 30. Juni 2021 83.129.285 Menschen in Deutschland (77). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,3 %, woraus sich eine Anzahl von 260–267 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland

	Juni 2021
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.129.285
GKV-Versicherte	73.385.222
Anteil GKV-Versicherte	88,3 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (76, 77)	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-15 werden, ausgehend von der Inzidenz des Brustkrebses und der unter Schritt 2 bis Schritt 5 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie wird ein Anteil von 260-267 GKV-Patienten geschätzt.

Tabelle 3-15: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Ableitungsschritt	Anteil	Fallzahlen	Quellen/Tabelle
1. Anzahl an Patienten mit Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland 2021		64.003	Tabelle 3-10 (65, 68)
2. Anteil an Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem Brustkrebs			
2. a) Primärdiagnose in Stadium IIIC/IV	10,8 %	6.912	Tabelle 3-11 (69)
2. b) Diagnose in Stadien I-IIIb mit Progress in Stadium IV		1.048	Tabelle 3-10 und Tabelle 3-12 (65, 68, 69, 73)
3. Anteil an Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC			Tabelle 3-13 (74, 75)
a) TNBC im Stadium IIIC/IV	8,7 %–9,0 %	601–622	
b) TNBC in Stadien IA–IIIb	16,6 %	174	
Summe lokal rezidivierendes nicht resezierbares oder metastasierendes TNBC		775–796	
4. Anteil an Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC und PD-L1 CPS \geq 10 (=Zielpopulation)	38,1 %	295–303	(64)
5. GKV-Patienten in der Zielpopulation	88,3 %	260–267	Tabelle 3-14 (76, 77)
Abkürzungen: CPS: Combined Positive Score; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; PD-L1: Programmed Death Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen	260-267
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit einem lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) konnte in der Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 B dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Mammakarzinom“ (3) und der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie „Mammakarzinom der Frau“ (4) die Empfehlungen der AGO Kommission Mamma (23) sowie Fachbücher, Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

Für die Beschreibung der Häufigkeit, des Krankheitsverlaufs und der Prognose des Brustkrebses wurden aktuelle Auswertungen des RKI (2) verwendet.

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die epidemiologischen Maßzahlen zu Prävalenz und Inzidenz sowie Informationen zur Prognose der Erkrankung wurden aus den Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ (2) sowie aus dem aktuellen „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ (66) herangezogen. Die Angaben zu den rohen Inzidenz- und Prävalenzraten sowie zur 5-Jahres-Überlebensrate stützen sich auf Daten aus der Datenbankabfrage beim ZfKD (65).

Für die Berechnung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) wurden zudem Daten des Statistischen Bundesamtes zur prognostizierten Anzahl von Männern und Frauen in Deutschland bis 2060 herangezogen (68).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (2, 69-72, 74) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen (75). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (76) sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland herangezogen (77).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf Tabelle 3-16 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 B dieses Dossiers.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutsche Krebsgesellschaft. Basis-Informationen Krebs – Brustkrebs Diagnose: Klassifikation. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/klassifikation.html>. [Zugriff am: 24.10.2021]
2. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 22.10.2021]
5. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>. [Zugriff am: 22.10.2021]
6. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290-303.
7. UICC. How to use TNM. 2018. Verfügbar unter: [https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How to use TNM.pdf](https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How%20to%20use%20TNM.pdf). [Zugriff am: 14.10.2021]
8. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. Histopathology. 1991;19(5):403-10.
9. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52.
10. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
11. Müller-Waldeck R. Systemische Therapieoptionen des triple negativen Mammakarzinoms. 2020. Verfügbar unter: <https://www.aerztliches-journal.de/medizin/systemische-therapieoptionen-des-triple-negativen-mammakarzinoms/c0b458f1afc663f9068fc6809016d1fd/>. [Zugriff am: 22.10.2021]
12. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011;121(7):2750-67.
13. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
14. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. J Clin Oncol. 2015;33(4):304-11.

15. Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4614.
16. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, Andre F, Tordai A, Mejia JA, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1275-81.
17. Anders CK, Abramson V, Tan T, Dent R. The Evolution of Triple-Negative Breast Cancer: From Biology to Novel Therapeutics. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:34-42.
18. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011;24(2):157-67.
19. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer*. 2007;109(9):1721-8.
20. Kassam F, Enright K, Dent R, Dranitsaris G, Myers J, Flynn C, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple-negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design. *Clin Breast Cancer*. 2009;9(1):29-33.
21. Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv Transl Res*. 2018.
22. Arnedos M, Bihan C, Delaloge S, Andre F. Triple-negative breast cancer: are we making headway at least? *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(4):195-210.
23. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Vs. 1. 2021. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 24.10.2021]
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC) - Leitlinie. 2019. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 29.09.2021]
25. Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1421-7.
26. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(4):847-56.
27. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol*. 2015;67(2 Pt A):4-17.
28. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-70.
29. Dolan DE, Gupta S. PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control*. 2014;21(3):231-7.
30. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol*. 2014;27(1):39-46.
31. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August. 2021.

32. Muenst S, Schaerli AR, Gao F, Daster S, Trella E, Droeser RA, et al. Expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) is associated with poor prognosis in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146(1):15-24.
33. Emens LA, Loi S, Rugo H, Schneeweiss A, Dieras V, Iwata H, et al. IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naive, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. 2018.
34. Chen MF, Chen PT, Chen WC, Lu MS, Lin PY, Lee KD. The role of PD-L1 in the radiation response and prognosis for esophageal squamous cell carcinoma related to IL-6 and T-cell immunosuppression. *Oncotarget.* 2016;7(7):7913-24.
35. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):8.
36. Svensson MC, Borg D, Zhang C, Hedner C, Nodin B, Uhlen M, et al. Expression of PD-L1 and PD-1 in Chemoradiotherapy-Naive Esophageal and Gastric Adenocarcinoma: Relationship With Mismatch Repair Status and Survival. *Front Oncol.* 2019;9:136.
37. Muro K, Chung HC, Shankaran V, Geva R, Catenacci D, Gupta S, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):717-26.
38. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, Berger R, Chow LQ, Juco J, et al. Safety and activity of pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-012): a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):212-20.
39. Agilent Technologies Inc. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual. Dako Agilent Pathology Solutions. Intended Use: For In Vitro Diagnostic Use. Non-Small Cell Lung Cancer. 2017.
40. Agilent Technologies Inc. PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Urothelial Carcinoma. Dako Agilent Pathology Solutions. Intended Use: For In Vitro Diagnostic Use. Urothelial Carcinoma. 2017.
41. Rugo HS, Loi S, Adams S, Schmid P, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Performance of PD-L1 immunohistochemistry assays in unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer: Post-hoc analysis of IMpassion130. 2019. S. v858-v9. 10.1093/annonc/mdz394.009.
42. Scott M, Scorer P, Al-Masri H, Barker C. Comparison of patient populations identified by different PD-L1 assays in triple-negative breast cancer (TNBC). 2019.
43. Zeichner SB, Terawaki H, Gogineni K. A Review of Systemic Treatment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl).* 2016;10:25-36.
44. Ghandourh WA. Palliative care in cancer: managing patients' expectations. *J Med Radiat Sci.* 2016;63(4):242-57.
45. Schneeweiss A, Denkert C, Fasching PA, Fremd C, Gluz O, Kolberg-Liedtke C, et al. Diagnosis and Therapy of Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) - Recommendations for Daily Routine Practice. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(6):605-17.
46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Breast Cancer. Version 8.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 21.10.2021]

47. Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(2):Cd003366.
48. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
49. Andre F, Zielinski CC. Optimal strategies for the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with currently approved agents. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 6:vi46-51.
50. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Lynparza® 100mg/-150mg Filmtabletten. Stand: Mai 2021.
51. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation Talzena®. Stand: September 2020.
52. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2020.
53. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg. Stand: August. 2020.
54. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res.* 2013;19(19):5533-40.
55. Zhu M, Yu Y, Shao X, Zhu L, Wang L. Predictors of Response and Survival Outcomes of Triple Negative Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Chemotherapy.* 2020;65(3-4):101-9.
56. Loi S, Adams S, Schmid P, Cortes J, Cescon DW, Winer EP, et al. Relationship Between Tumor Infiltrating Lymphocyte Levels and Response to Pembrolizumab In Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Results from KEYNOTE-086. 2017.
57. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
58. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):44-59.
59. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Dieras VC, Iwata H, Loi S, et al. LBA16 - IMpassion130: Final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31 (suppl_4):S1142-S215.
60. Adams S, Schmid P, Rugo HS, Winer EP, Loirat D, Awada A, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Ann Oncol.* 2019;30(3):397-404.
61. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, Berger R, Gupta S, Geva R, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(21):2460-7.
62. Winer EP, Lipatov O, Im SA, Goncalves A, Munoz-Couselo E, Lee KS, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-119): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):499-511.
63. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a

- randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2020;396(10265):1817-28.
64. Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). Data-Cutoff 15-JUN-2021. Report Date 13-SEPTEMBER 2021.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage zu ICD-10 C50 – Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, Überleben. Stand: 16. März 2021. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 23.10.2021]
66. Robert-Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 07.09.2021]
67. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3A – Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. Stand: 26. Oktober 2021.
68. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?blob=publicationFile>. [Zugriff am: 05.08.2021]
69. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf. [Zugriff am: 03.02.2021]
70. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin B, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR),. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009–2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters – Jahresbericht. 2015.
71. Krebsregister Oberfranken in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum Oberfranken e.V. Leistungsbericht des Krebsregisters Oberfranken und des Tumorzentrums Oberfranken für die Jahre 2002–2009. 2014.
72. Registerstelle des Bremer Krebsregisters. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters – Inzidenz und Mortalität im Zeitraum 2011–2013. 2016. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2016.pdf>. [Zugriff am: 19.07.2021]
73. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival. Stand: August 2021.
74. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung. 2017.
75. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. 37 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Berlin 2017.
76. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar–Juli

2021. Stand. 6. September 2021. Verfügbar unter:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_August_2021_bf.pdf. [Zugriff am: 01.10.2021]
77. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2021. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 14.10.2021]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: Paclitaxel 90 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2, 3).	13,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	Oder: 8,7 Zyklen	Oder: 1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>nab-Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (3).	13,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1). Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,4 Zyklen Oder: 8,7 Zyklen	1 Tag je Zyklus Oder: 1 Tag je Zyklus
		<u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (3).	17,4 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 2 wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (3).	17,4 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>nab-Paclitaxel:</u> 28-Tage Zyklus: nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (3).	13,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Paclitaxel (wöchentlich)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: Paclitaxel 90 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (4).	13,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
Paclitaxel + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: Paclitaxel 90 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (5).	13,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
		<u>Bevacizumab:</u> 28-Tage-Zyklus: Bevacizumab 10 mg/kg wird an Tag 1 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben (5, 6).	13,0 Zyklen	2 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Bevacizumab + Capecitabin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen oral eingenommen (Tabletten) (4).	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
		<u>Bevacizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben (4, 6).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Gemcitabin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (7).	17,4 Zyklen	2 Tage je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben (8).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 100 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (9).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Docetaxel + Capecitabin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (9, 10).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen oral eingenommen (Tabletten) (9, 10).	17,4 Zyklen	14 Tage je Zyklus
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 50-80 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ² (4, 11).	5-11 Zyklen ^a	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Doxorubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 60 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ² (5, 11).	7-9 Zyklen ^a	1 Tag je Zyklus
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben (5, 12).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Doxorubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 50 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ² (5, 11).	9-11 Zyklen ^a	1 Tag je Zyklus
		<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (5, 9).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Doxorubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 50 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ² (11).	9-11 Zyklen ^a	1 Tag je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 220 mg/m ² KOF wird an Tag 2 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben (13).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx [®])	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Pegyliertes liposomales Doxorubicin:</u> 28-Tage-Zyklus: Pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (14).	13,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Liposomales Doxorubicin (Myocet [®]) + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Liposomales Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Liposomales Doxorubicin 60-75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (15).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben (12, 15).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Epirubicin (konventionelle Behandlung)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 60-90 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ² (16, 17).	10-16 Zyklen ^b	1 Tag je Zyklus
Epirubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 60-75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ² (5, 16)	12-16 Zyklen ^b	1 Tag je Zyklus
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben (5, 12).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Epirubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ² (16).	12-13 Zyklen ^b	1 Tag je Zyklus
		<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (5, 16).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Epirubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 60 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ² (16).	15-16 Zyklen ^b	1 Tag je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben (5).	17,4 Zyklen	1 Tag je Zyklus
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>Sofern nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>a: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m².</p> <p>b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m².</p> <p>AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren ($CPS \geq 10$) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (1).

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben wird (1).

Gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE 355 erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 60 Minuten bei einer Dosierung von 90 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF). Die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel erfolgt laut Studienprotokoll bis zur Progression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstage oder 1 Tag in 8,7 Zyklen, also maximal 8,7 Behandlungstagen im Jahr. Im Falle von Paclitaxel entspricht die Behandlungsdauer je 3 Tagen in 13,0 Zyklen, also maximal 39 Behandlungstagen im Jahr.

Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben wird (1).

Gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE 355 erfolgt die Behandlung mit nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten bei einer Dosierung von 100 mg/m^2 KOF. Die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel erfolgt laut Studienprotokoll bis zur Progression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen oder 1 Tag in 8,7 Zyklen, also maximal 8,7 Behandlungstagen im Jahr. Im Falle von nab-Paclitaxel entspricht die Behandlungsdauer je 3 Tagen in 13,0 Zyklen, also maximal 39 Behandlungstagen im Jahr.

Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt 200 mg, die parallel zur Chemotherapie einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) oder in einer Dosierung von 400 mg einmal alle sechs Wochen (42-Tage-Zyklus) als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben wird (1).

Gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE 355 erfolgt die Behandlung mit Gemcitabin und Carboplatin an den Tagen 1 und 8 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion. Gemcitabin wird bei einer Dosierung von 1000 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten mit einer Dosis von Area Under the Curve (AUC) 2. Die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin erfolgt laut Studienprotokoll bis zur Progression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen oder 1 Tag in 8,7 Zyklen, also maximal 8,7 Behandlungstagen im Jahr. Im Falle von Gemcitabin und Carboplatin entspricht die Behandlungsdauer je 2 Tagen in 17,4 Zyklen, also maximal 34,8 Behandlungstage im Jahr.

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien***nab-Paclitaxel***

Gemäß Fachinformation ist nab-Paclitaxel in der Monotherapie indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist (18). Nab-Paclitaxel besitzt zwar in Deutschland keine Zulassung zur Behandlung des Brustkrebses als Erstlinientherapie, stellt jedoch auch in Deutschland eine relevante Therapieoption in der Therapie des metastasierten TNBC dar (siehe Abschnitt 3.1.2) und ist als Therapieempfehlung in nationalen und internationalen Leitlinien sowie den Empfehlungen der AGO Kommission Mamma enthalten (5, 19, 20).

Für nab-Paclitaxel wurde der in der Studie KEYNOTE 355 eingesetzte Behandlungsmodus herangezogen. Laut Studienprotokoll erfolgt die Behandlung mit nab-Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 30 Minuten bei einer Dosierung von 100 mg/m² KOF. Die Therapie erfolgt bis zur Progression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei nab-Paclitaxel je 3 Tagen in 13,0 Zyklen, also maximal 39 Behandlungstagen im Jahr.

Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Paclitaxel als Monotherapie zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen angezeigt (8, 21).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Monotherapie mit Paclitaxel keine Angaben zur Dosierung in der Erstlinienbehandlung enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi entsprechend der Leitlinien und Empfehlungen der DGHO, AGO und NCCN dargestellt, da diese den klinischen Alltag am besten abbilden (5, 19, 20). Im klinischen Alltag wird eine dosisdichte, wöchentliche Gabe gegenüber der 3-wöchentlichen Dosierung bevorzugt, da mit dieser ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden kann und die wöchentliche Verabreichung Taxan-haltiger Regime mit deutlich geringeren Toxizitäten einhergeht. Dieser Behandlungsmodus wurde auch in der Studie KEYNOTE 355 eingesetzt.

Die Behandlung mit Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 60 Minuten bei einer Dosierung von 90 mg/m² KOF.

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Paclitaxel je 3 Tage in 13,0 Zyklen, also maximal 39 Behandlungstagen im Jahr.

Paclitaxel + Bevacizumab

Gemäß Fachinformation wird Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als intravenöse Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die Infusionszeit bei nachfolgenden Behandlungen verkürzt werden auf 60 bzw. 30 Minuten. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen (6).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Bevacizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Paclitaxel + Bevacizumab keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie dargestellt.

Gemäß S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Paclitaxel an den Tagen 1, 8 und 15 eines vierwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 90 mg/m²

KOF. Die Behandlung mit Bevacizumab erfolgt an den Tagen 1 und 15 eines vierwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 10 mg/kg (5).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Paclitaxel je 3 Tage in 13 Zyklen, also maximal 39 Behandlungstage im Jahr. Im Falle von Bevacizumab entspricht die Behandlungsdauer je 2 Tagen in 13,0 Zyklen, also maximal 26 Behandlungstagen im Jahr.

Bevacizumab + Capecitabin

Bevacizumab wird gemäß Fachinformation in Kombination mit Capecitabin zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthrazyklinen, als nicht geeignet angesehen wird (6). Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht einmal alle 2 Wochen oder 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen als intravenöse Infusion. Die initiale Dosis sollte über einen Zeitraum von 90 Minuten als intravenöse Infusion appliziert werden. Wenn die erste Infusion gut vertragen wird, kann die Infusionszeit bei nachfolgenden Behandlungen verkürzt werden auf 60 bzw. 30 Minuten. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen (6).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist in der Fachinformation von Bevacizumab nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden.

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Bevacizumab + Capecitabin keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der aktuellen Onkopedia-Leitlinie dargestellt.

Gemäß Onkopedia-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Bevacizumab an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion mit einer Dosierung von 15 mg/kg Körpergewicht. Die empfohlene Dosis von Capecitabin beträgt in der Kombinationstherapie mit Bevacizumab 1250 mg/m² KOF zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause (4).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Capecitabin je 14 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 243,6 Behandlungstagen im Jahr. Im Falle von Bevacizumab entspricht die Behandlungsdauer je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Gemcitabin + Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem Brustkrebs, bei

denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam, angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin enthalten haben. Die Fachinformation empfiehlt eine Behandlung mit Paclitaxel in der Dosierung von 175 mg/m² KOF an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 3 Stunden. Die Behandlung mit Gemcitabin erfolgt als intravenöse Infusion an Tag 1 und 8 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus in einer Dosierung von 1.250 mg/m² KOF über einen Zeitraum von 30 Minuten (7).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr (365 Tage) bezogen wird. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Paclitaxel je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr. Im Falle von Gemcitabin entspricht die Behandlungsdauer je 2 Tagen in 17,4 Zyklen, also maximal 34,8 Behandlungstagen im Jahr.

Docetaxel

Docetaxel wird gemäß Fachinformation als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie gegeben. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben. Die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie beträgt 100 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus (9).

Eine Empfehlung für die Dauer der Monotherapie liegt nicht vor. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Docetaxel je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Docetaxel + Capecitabin

Eine Kombinationstherapie von Docetaxel + Capecitabin ist gemäß Fachinformation zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthrazyklin enthalten haben. In der Kombinationstherapie mit Docetaxel beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Capecitabin 1250 mg/m² KOF zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Therapiepause, kombiniert mit 75 mg/m² KOF Docetaxel als einstündige Infusion alle drei Wochen. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung oder dem Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen (9, 10).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist für die Kombinationstherapie nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Docetaxel je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr. Im Falle von Capecitabin entspricht die Behandlungsdauer je 14 Tage in 17,4 Zyklen, also maximal 243,6 Behandlungstagen im Jahr.

Doxorubicin

Gemäß Fachinformation ist Doxorubicin allein sowie als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms angezeigt (11, 22).

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis für die Docetaxel-Monotherapie 50 bis 80 mg/m² KOF an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion gegeben werden (11). Doxorubicin kann dabei intravenös als Bolusinjektion, innerhalb von Minuten, als Kurzinfusion bis zu einer Stunde und als Dauerinfusion bis zu 96 Stunden gegeben werden. Die Onkopedia-Leitlinie empfiehlt für die Behandlung des Brustkrebses eine Infusionszeit von 5 bis 15 Minuten (4).

Für Doxorubicin wird in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis von 450 bis maximal 550 mg/m² KOF genannt (11, 22). Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert. Die Behandlungsdauer bei einer Dosierung von Doxorubicin von 50-80 mg/m² KOF beträgt somit je 1 Tag in 5-11 Zyklen, also maximal 5-11 Behandlungstagen im Jahr.

Doxorubicin + Cyclophosphamid

Gemäß Fachinformation ist Doxorubicin allein sowie als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms angezeigt und wird im Rahmen einer Polychemotherapie in einer Dosierung von 30-60 mg/m² KOF alle 3-4 Wochen als intravenöse Infusion gegeben (11, 22).

Cyclophosphamid ist gemäß Fachinformation indiziert zur palliativen Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms (12). Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Doxorubicin + Cyclophosphamid keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie dargestellt.

Gemäß S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Doxorubicin wird mit einer Dosis von 60 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten gegeben. Die Behandlung mit Cyclophosphamid erfolgt als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 600 mg/m² KOF über 30-120 Minuten (5, 12, 22).

Für Doxorubicin wird in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis von 450 bis maximal 550mg/m² KOF genannt (22). Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert. Bei der Behandlung mit Cyclophosphamid ist eine präzise, maximale Therapiedauer nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer bei einer Dosierung von Doxorubicin mit 60 mg/m² KOF beträgt somit je 1 Tag in 7-9 Zyklen, also maximal 7-9 Behandlungstagen im Jahr. Bei Cyclophosphamid entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Doxorubicin + Docetaxel

Docetaxel ist gemäß Fachinformation in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt (9). Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Doxorubicin + Docetaxel keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie dargestellt.

In der Kombinationstherapie mit Docetaxel beträgt die empfohlene Dosis von Doxorubicin 50 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt ebenfalls an Tag 1 alle drei Wochen als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 75 mg/m² KOF über 60 Minuten (5, 9, 22).

Für Doxorubicin wird in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis von 450 bis maximal 550mg/m² KOF genannt (22). Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert. Bei der Behandlung mit Docetaxel ist eine präzise, maximale Therapiedauer nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer bei einer Dosierung von Doxorubicin mit 50 mg/m² KOF beträgt somit je 1 Tag in 9-11 Zyklen, also maximal 9-11 Behandlungstage im Jahr. Bei Docetaxel entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Doxorubicin + Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Paclitaxel indiziert zur Erstbehandlung bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Anthrazyklin bei Patientinnen, für die eine Anthrazyklin-Therapie angezeigt ist. Bei der Kombination mit Doxorubicin sollte Paclitaxel 24 Stunden nach Doxorubicin verabreicht werden. Die empfohlene Dosis von Doxorubicin beträgt 50 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Paclitaxel-Dosis beträgt 220 mg/m² KOF, verabreicht als dreistündige intravenöse Infusion in dreiwöchigem Abstand (8, 13).

Für Doxorubicin wird in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis von 450 bis maximal 550mg/m² KOF genannt (22). Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert. Bei der Behandlung mit Paclitaxel ist eine präzise, maximale Therapiedauer nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer bei einer Dosierung von Doxorubicin mit 50 mg/m² KOF beträgt somit je 1 Tag in 9-11 Zyklen, also maximal 9-11 Behandlungstagen im Jahr. Bei Paclitaxel entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)

Gemäß Fachinformation ist Caelyx® indiziert als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialem Risiko. Die empfohlene Dosis für

die Caelyx[®]-Monotherapie beträgt 50 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 60 Minuten an Tag 1 eines vierwöchigen Behandlungszyklus. Gemäß Fachinformation erfolgt die Behandlung solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert (14).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist für die Monotherapie nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Caelyx[®] je 1 Tag in 13,0 Zyklen, also maximal 13 Behandlungstagen im Jahr.

Liposomales Doxorubicin (Myocet[®]) + Cyclophosphamid

Myocet[®] wird gemäß Fachinformation in Kombination mit Cyclophosphamid angewendet zur First-line-Behandlung von metastasiertem Brustkrebs bei erwachsenen Frauen. Die Behandlung mit Myocet[®] und Cyclophosphamid erfolgt jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Die empfohlene Anfangsdosis von Myocet[®] beträgt 60-75 mg/m² KOF gegeben als intravenöse Infusion über 60 Minuten (15). Die empfohlene Cyclophosphamid-Dosis beträgt 600 mg/m² KOF, verabreicht als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten (12, 15).

Eine präzise, maximale Therapiedauer ist für die Kombinationstherapie nicht angegeben. In diesen Fällen soll als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen werden. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Myocet[®] und Cyclophosphamid je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Epirubicin (konventionelle Behandlung)

Zur Monotherapie in der konventionellen Dosierung beträgt die empfohlene Dosis Epirubicinhydrochlorid 60-90 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus (16, 17).

Für Epirubicin wird in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis von 900 bis maximal 1000 mg/m² KOF genannt. Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert (16, 17). Die Behandlungsdauer bei einer Dosierung von Epirubicin mit 60-90 mg/m² KOF beträgt somit je 1 Tag in 10-16 Zyklen, also maximal 10-16 Behandlungstagen im Jahr.

Epirubicin + Cyclophosphamid

Gemäß Fachinformation sollte die Dosis von Epirubicin in Kombinationsschemata der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden. Die empfohlene Dosis beträgt 60-75 mg/m² KOF (16).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Epirubicin + Cyclophosphamid keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie dargestellt.

In der Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid beträgt die empfohlene Dosis von Epirubicin 60-75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Die Behandlung mit Cyclophosphamid erfolgt ebenfalls an Tag 1 alle drei Wochen als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 600 mg/m² KOF über 30-120 Minuten (5, 12).

Für Epirubicin wird in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis von 900 bis maximal 1000 mg/m² KOF genannt. Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert (16, 17). Bei der Behandlung mit Cyclophosphamid ist eine präzise, maximale Therapiedauer nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer bei einer Dosierung von Epirubicin mit 60-75 mg/m² KOF beträgt somit je 1 Tag in 12-16 Zyklen, also maximal 12-16 Behandlungstagen im Jahr. Bei Cyclophosphamid entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Epirubicin + Docetaxel

Gemäß Fachinformation sollte die Dosis von Epirubicin in Kombinationsschemata der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden. Die empfohlene Dosis beträgt 60-75 mg/m² KOF (16).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Epirubicin + Docetaxel keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie dargestellt.

In der Kombinationstherapie mit Docetaxel beträgt die empfohlene Dosis von Epirubicin 75 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Die Behandlung mit Docetaxel erfolgt ebenfalls an Tag 1 alle drei Wochen als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 75 mg/m² KOF über 60 Minuten (5, 9, 16).

Für Epirubicin wird in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis von 900 bis maximal 1000 mg/m² KOF genannt. Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert (16, 17). Bei der Behandlung mit Docetaxel ist eine präzise, maximale Therapiedauer nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer bei einer Dosierung von Epirubicin mit 75 mg/m² KOF beträgt somit je 1 Tag in 12-13 Zyklen, also maximal 12-13 Behandlungstagen im Jahr. Bei Docetaxel entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Epirubicin + Paclitaxel

Gemäß Fachinformation sollte die Dosis von Epirubicin in Kombinationsschemata der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden. Die empfohlene Dosis beträgt 60-75 mg/m² KOF (16).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Epirubicin + Paclitaxel keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie dargestellt.

In der Kombinationstherapie mit Paclitaxel beträgt die empfohlene Dosis von Epirubicin 60 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt ebenfalls an Tag 1 alle drei Wochen als dreistündige intravenöse Infusion mit einer Dosis von 175 mg/m² KOF (5).

Für Epirubicin wird in der Fachinformation eine kumulative maximale Dosis von 900 bis maximal 1000 mg/m² KOF genannt. Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert (16, 17). Bei der Behandlung mit Paclitaxel ist eine präzise, maximale Therapiedauer nicht angegeben, weshalb die Behandlungsdauer standardisiert auf ein Jahr bezogen wird. Die Behandlungsdauer bei einer Dosierung von Epirubicin mit 60 mg/m² KOF beträgt somit je 1 Tag in 15-16 Zyklen, also maximal 15-16 Behandlungstage im Jahr. Bei Paclitaxel entspricht die Behandlungsdauer von einem Jahr je 1 Tag in 17,4 Zyklen, also maximal 17,4 Behandlungstagen im Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 Oder: 8,7
		<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: Paclitaxel 90 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	39,0
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 Oder: 8,7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>nab-Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	39,0
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben. Oder: 42-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 400 mg wird 1 x alle 6 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	17,4 Oder: 8,7
		<u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1000 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	34,8
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 2 wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	34,8

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>nab-Paclitaxel:</u> 28-Tage Zyklus: nab-Paclitaxel 100 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	39,0
Paclitaxel (wöchentlich)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: Paclitaxel 90 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	39,0
Paclitaxel + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: Paclitaxel 90 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	39,0
		<u>Bevacizumab:</u> 28-Tage-Zyklus: Bevacizumab 10 mg/kg wird an Tag 1 und 15 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	26,0
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen oral eingenommen (Tabletten).	243,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Bevacizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Bevacizumab 15 mg/kg wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 90 Minuten gegeben.	17,4
Gemcitabin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Gemcitabin 1.250 mg/m ² KOF wird an Tag 1 und 8 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben.	34,8
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben.	17,4
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 100 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	17,4
Docetaxel + Capecitabin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	17,4
		<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: Capecitabin 1.250 mg/m ² KOF wird 2-mal täglich an Tag 1-14 alle 3 Wochen oral eingenommen (Tabletten).	243,6

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben	17,4
Doxorubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 50 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ²	9-11 ^a
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 220 mg/m ² KOF wird an Tag 2 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben.	17,4
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Pegyliertes liposomales Doxorubicin:</u> 28-Tage-Zyklus: Pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 4 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	13,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Liposomales Doxorubicin (Myocet®) + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Liposomales Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Liposomales Doxorubicin 60-75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	17,4
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben.	17,4
Epirubicin (konventionelle Behandlung)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 60-90 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ²	10-16 ^b
Epirubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 60-75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ²	12-16 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben	17,4
Epirubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ²	12-13 ^b
		<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Docetaxel 75 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben.	17,4
Epirubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 60 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben. kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ²	15-16 ^b
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: Paclitaxel 175 mg/m ² KOF wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 180 Minuten gegeben.	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Sofern nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>a: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m².</p> <p>b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m².</p> <p>AUC: Area Under the Curve; CPS: Combined Positive Score; kg: Kilogramm; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>			

Sofern nicht anders angegeben, wird die Behandlungsdauer auf ein Jahr bezogen. Dies ist der Fall für die Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel oder nab-Paclitaxel oder Gemcitabin/Carboplatin).

Die zVT sind in ihrer Behandlungsdauer teilweise beschränkt. So werden bei der Behandlung mit Doxorubicin und Epirubicin in der entsprechenden Fachinformation kumulative maximale Dosen genannt (16, 22). Bei Doxorubicin beträgt diese 450 bis maximal 550 mg/m² KOF. Epirubicin wird bis zur kumulativen maximalen Dosis von 900 bis maximal 1000 mg/m² KOF gegeben. Dementsprechend wurde die Behandlungsdauer auf diese kumulative maximale Dosis limitiert. Die anderen Wirkstoffe werden bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten verabreicht und die Behandlungsdauer daher standardisiert auf ein Jahr bezogen.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		Oder: 42-Tage-Zyklus: 8,7 ^a	Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: 39,0	158,4 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg	13,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg, Gesamtverbrauch = 39 Durchstechflaschen à 100 mg und 78 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a Oder: 42-Tage-Zyklus: 8,7 ^a	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		<u>nab-Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: 39,0	176 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	13,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 78 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 7.800 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4 ^a Oder: 42-Tage-Zyklus: 8,7 ^a	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg Oder: 400 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg Oder: 8,7 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.480 mg
		<u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: 34,8	1.760 mg; 1 Durchstechflasche à 2000 mg	17,4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 2000 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 2000 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 69.600 mg
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 34,8	256,5 mg; 2 Durchstechflaschen à 150 mg	17,4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 150 mg, Gesamtverbrauch = 69,6 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 10.440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>nab-Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: 39,0	176 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	13,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 78 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 7.800 mg
Paclitaxel (wöchentlich)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: 39,0	158,4 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg	13,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg, Gesamtverbrauch = 39 Durchstechflaschen à 100 mg und 78 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Paclitaxel + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Paclitaxel:</u> 28-Tage-Zyklus: 39,0	158,4 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg	13,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 30 mg, Gesamtverbrauch = 39 Durchstechflaschen à 100 mg und 78 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.240 mg
		<u>Bevacizumab:</u> 28-Tage-Zyklus: 26,0	687 mg; 1 Durchstechflasche à 400 mg und Durchstechflaschen à 100 mg	13,0 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch = 26 Durchstechflaschen à 400 mg und 78 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 18.200 mg
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq	<u>Capecitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: 243,6	2.150 mg, 2x täglich; 4 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg	17,4 Zyklen x 2 x täglich x 14 Behandlungstage pro Zyklus x 4 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg, Gesamtverbrauch = 1948,8 Tabletten à 500 mg und 478,2 Tabletten à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.047.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	10) in der Erstlinie	<u>Bevacizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	1030,5 mg; 2 Durchstechflaschen à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 1 Behandlungstag pro Zyklus x 2 Durchstechflaschen à 400 mg und 3 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 400 mg und 52,2 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 19.140 mg
Gemcitabin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Gemcitabin:</u> 21-Tage-Zyklus: 34,8	2.200 mg; 1 Durchstechflasche à 2000 mg und 1 Durchstechflasche à 200 mg	17,4 Zyklen x 2 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 2000 mg und 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 2000 mg und 34,8 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 76.560 mg
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	308 mg; 1 Durchstechflaschen à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflaschen à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 150 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.742 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Docetaxel</u> : 21-Tage-Zyklus: 17,4	176 mg; 2 Durchstechflaschen à 80 mg und 1 Durchstechflasche à 20 mg	17,4 Zyklen x 2 Durchstechflasche à 80 mg und 1 Durchstechflasche à 20 mg Gesamtverbrauch = 34,8 Durchstechflaschen à 80 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 20mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.132 mg
Docetaxel + Capecitabin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Docetaxel</u> : 21-Tage-Zyklus: 17,4	132 mg; 1 Durchstechflasche à 80 mg und 3 Durchstechflaschen à 20 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 80 mg und 3 Durchstechflaschen à 20 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 80 mg und 52,2 Durchstechflaschen à 20 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.436 mg
		<u>Capecitabin</u> 21-Tage-Zyklus: 243,6	2.150 mg, 2x täglich; 4 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg	17,4 Zyklen x 2 x täglich x 14 Behandlungstage pro Zyklus x 4 Tabletten à 500 mg und 1 Tablette à 150 mg, Gesamtverbrauch = 1948,8 Tabletten à 500 mg und 478,2 Tabletten à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.047.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 5-11 ^b	88-140,8 mg; 88mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg 140,8 mg; 1 Durchstechflasche à 150 mg	88 mg; 5-11 Zyklen x 1 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 5-11 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 500-1.100 mg 140,8 mg; 5-11 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 150 mg, Gesamtverbrauch = 5-11 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 750-1.650 mg
Doxorubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 7-9 ^b	105,6 mg; 1 Durchstechflaschen à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	7-9 Zyklen x 1 Durchstechflaschen à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 7-9 Durchstechflaschen à 100 mg und 7-9 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 770-990 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	(CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	1.056 mg; 1 Durchstechflasche à 1000 mg und 1 Durchstechflasche à 200 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1000 mg und 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 1000 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.400 mg
Doxorubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 9-11 ^b	88 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	88 mg; 9-11 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 9-11 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 900-1.100 mg
		<u>Docetaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	132 mg; 1 Durchstechflasche à 140 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 140 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 140 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.436 mg
Doxorubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 9-11 ^b	88 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg	88 mg; 9-11 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg, Gesamtverbrauch = 9-11 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 900-1.100 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	387,2 mg; 4 Durchstechflaschen à 100 mg	17,4 Zyklen x 4 Durchstechflaschen à 100 mg Gesamtverbrauch = 69,6 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 6.960 mg
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Pegyliertes liposomales Doxorubicin:</u> 28-Tage-Zyklus: 13,0	88 mg; 1 Durchstechflasche à 50 mg und 2 Durchstechflaschen à 20 mg	13,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 50 mg und 2 Durchstechflaschen à 20 mg, Gesamtverbrauch = 13 Durchstechflaschen à 50 mg und 26 Durchstechflaschen à 20 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.170 mg
Liposomales Doxorubicin (Myocet®) + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Liposomales Doxorubicin:</u> 17,4	105,6-132 mg; 105,6 mg; 3 Durchstechflaschen à 50 mg 132 mg; 3 Durchstechflaschen à 50 mg	105,6mg; 17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 52,2 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.610 mg 132 mg; 17,4 Zyklen x 3 Durchstechflaschen à 50 mg, Gesamtverbrauch = 51 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.610 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.600-2.560 mg
Epirubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 12-16 ^c	105,6-132 mg 105,6 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg 132 mg 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 20 mg	105,6mg; 12-16 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 12-16 Durchstechflaschen à 100 mg und 12-16 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.320-1.760 mg 132 mg; 12-16 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 20 mg, Gesamtverbrauch = 12-16 Durchstechflaschen à 100 mg und 24-32 Durchstechflaschen à 20 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.680-2.240 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	1.056 mg; 1 Durchstechflasche à 1000 mg und 1 Durchstechflasche à 200 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1000 mg und 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 1000 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 20.880 mg
Epirubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 12-13 ^c	132 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 20 mg	12-13 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 2 Durchstechflaschen à 20 mg, Gesamtverbrauch = 12-13 Durchstechflaschen à 100 mg und 24-26 Durchstechflaschen à 20 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.680-1.820 mg
		<u>Docetaxel:</u> 17,4	132 mg; 1 Durchstechflasche à 140 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 140 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 140 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.436 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Epirubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 15-16 ^c	105,6 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg	15-16 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 15-16 Durchstechflaschen à 100 mg und 15-16 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.650-1.760 mg
		<u>Paclitaxel:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,4	308 mg; 1 Durchstechflasche à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg	17,4 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 300 mg und 1 Durchstechflasche à 30 mg, Gesamtverbrauch = 17,4 Durchstechflaschen à 300 mg und 17,4 Durchstechflaschen à 30 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 5.742 mg
<p>Sofern nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie.</p> <p>a: Gemäß Fachinformation beträgt die Standarddosierung entsprechend einer KOF von 1,76 pro Einnahme 2.150 mg bei einer Anfangsdosierung von 1.250 mg/m² (10).</p> <p>b: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 450-550 mg/m².</p> <p>c: Basierend auf der kumulativen Gesamtdosis von maximal 900-1.000 mg/m².</p> <p>CPS: Combined Positive Score; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) auf dem Behandlungsprotokoll und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr der Studie KEYNOTE 355.

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1, 5-10, 12, 13, 15, 16, 18, 21, 22) und auf den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Sofern in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden aktuelle Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie berücksichtigt (5).

Bei Arzneimitteln, die nach Körpergewicht patientenindividuell dosiert werden, wurde ausschließlich das durchschnittliche Körpergewicht von Frauen in Deutschland von 68,7 kg nach den Angaben des Mikrozensus 2017 (23) zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient herangezogen, da die Erkrankung nur in Einzelfällen bei Männern auftritt.

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der Körperoberfläche (KOF) erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (23) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (24). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (25). Für die Berechnung des Verbrauchs wird wiederum ausschließlich die durchschnittliche KOF von Frauen berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen von 68,7 kg ausgegangen (23).

Die Kalkulation der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (24):

$$O = G^{0,425} \times H^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\varnothing) = 68,7^{0,425} \times 166^{0,725} \times 0,007184$$

$$O(\varnothing) = 1,764620421 \text{ m}^2$$

Daraus ergibt sich die durchschnittliche KOF von 1,76 m² für Frauen, mit deren Hilfe der Jahresdurchschnittsverbrauch ermittelt werden konnte.

Bei den KOF-abhängig verabreichten Arzneimitteln werden zunächst die benötigten Dosen mittels der durchschnittlichen KOF für Frauen errechnet (1,76 m², siehe vorheriger Abschnitt). Auf Basis dieser ermittelten Dosis werden die entsprechenden Packungsgrößen, unter

Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in einer Dosisspanne verabreicht werden können, wurde jeweils das obere und untere Ende der Spanne dargestellt und für beide Enden berechnet. Ebenso wurden für die Minimal- und Maximaldosis die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

Bei dem KG-abhängig verabreichten Arzneimittel Bevacizumab wurden zunächst die pro Gabe (Zyklus) benötigten Dosen mittels des durchschnittlichen KG für Frauen errechnet (68,7 kg, siehe oben). Auf Basis dieser ermittelten Dosen wurden die entsprechenden Packungsgrößen, unter Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit der Anzahl der Gaben (Zyklen) pro Jahr multipliziert. Bei den Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen verabreicht werden können, wurden jeweils alle möglichen Dosen berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

Im Studienprotokoll wird eine Carboplatin-Dosis von AUC 2 empfohlen. Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgte anhand der Calvert Formel:

$$\text{Carboplatin-Dosis} = \text{Ziel-AUC} \times (\text{glomeruläre Filtrationsrate} + 25)$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) lässt eine grobe Abschätzung der Nierenfunktion zu und wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\text{GFR} = \text{Geschlecht} \times ((140 - \text{Alter}) / \text{Serumkreatinin}) \times (\text{Gewicht} / 72)$$

Für Frauen wird die Variable „Geschlecht“ durch den Faktor 0,85 ersetzt, für Männer durch den Faktor 1. Gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes betrug das durchschnittliche Alter in Deutschland im Jahr 2019 44,5 Jahre für Frauen (26). Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin wird für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl angegeben (27). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl für Frauen. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden auch für die Berechnung der Carboplatin-Dosis dem Mikrozensus 2017 entnommen (Frauen: 68,7 kg; Männer: 85,0 kg) (23).

Anhand dieser Werte lassen sich sowohl die GFR als auch die zu verabreichende Carboplatin-Dosis wie folgt berechnen (28):

$$\text{GFR}(\text{♀}) = 0,85 \times ((140 - 44,5) / 0,75) \times (68,7 / 72)$$

$$\text{GFR}(\text{♀}) = 103,3 \text{ ml/min}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = \text{AUC } 2 \times (103,3 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = 256,5 \text{ mg}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Carboplatin-Dosis von 253,7 mg für die Kombination mit Pembrolizumab, die einmal pro Zyklus verabreicht wird.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3037,06 €	2.865,12 € ^a (1,77 € ^b ; 170,17 € ^c)
Paclitaxel	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 30 mg 1 Stück: Taxe-VK = 101,89 €	95,81 € ^a (1,77 € ^b ; 4,31 € ^c)
	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 313,90 €	297,76 € ^a (1,77 € ^b ; 14,37 € ^c)
nab-Paclitaxel	ABRAXANE 5 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 429,09 €	374,41 € ^a (1,77 € ^b ; 19,84 € ^c ; 33,07 € ^d)
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL 40 mg/ml 2000 mg 1 Stück: Taxe-VK = 193,96 €	183,51 € ^a (1,77 € ^b ; 8,68 € ^c)
Carboplatin	CARBOPLATIN Kabi 10 mg/ml 150 mg 1 Stück: Taxe-VK = 82,79 €	77,62 € ^a (1,77 € ^b ; 3,40 € ^c)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bevacizumab	AYBINTIO 25 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 396,75 €	373,63 € ^a (1,77 € ^b ; 21,35 € ^c)
	AYBINTIO 25 mg/ml 400 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.553,06 €	1.465,87 € ^a (1,77 € ^b ; 85,42 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Capecitabin	CAPECITABIN Hexal 150 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 53,87 € 1 Stück: Festbetrag = 0,45 €	48,71 € ^a 0,41 € ^a (1,77 € ^b ; 3,39 € ^d)
	CAPECITABIN Hexal 500 mg Filmtabletten 120 Stück: Festbetrag = 151,57 € 1 Stück: Festbetrag = 1,26 €	138,69 € ^a 1,16 € ^a (1,77 € ^b ; 11,12 € ^d)
Cyclophosphamid	ENDOXAN 200 mg 10 Stück: Taxe-VK = 60,98 € 1 Stück: Taxe-VK = 6,10 €	56,44 € ^a 5,64 € (1,77 € ^b ; 2,77 € ^c)
	ENDOXAN 1 g 6 Stück: Taxe-VK = 123,70 € 1 Stück: Taxe-VK = 20,62 €	115,69 € ^a 19,28 € (1,77 € ^b ; 6,24 € ^c)
Docetaxel	DOCETAXEL axios 20 mg/ml 20mg 1 Stück: Taxe-VK = 172,41 €	162,98 € ^a (1,77 € ^b ; 7,66 € ^c)
	DOCETAXEL axios 20 mg/ml 80mg 1 Stück: Taxe-VK = 585,00 €	555,99 € ^a (1,77 € ^b ; 27,24 € ^c)
	DOCETAXEL axios 140 mg/ml 20mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.145,74 €	1.090,12 € ^a (1,77 € ^b ; 53,85 € ^c)
	DOCETAXEL axios 160 mg/ml 20mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.397,36 €	1.220,15 € ^a (1,77 € ^b ; 65,79 € ^c ; 109,65 € ^d)
Doxorubicin	DOXORUBICIN HEXAL 2 mg/ml 100 mg 1 Stück: Festbetrag = 285,52 €	283,75 € ^a (1,77 € ^b)
	DOXO CELL 10 mg 1 Stück: Festbetrag = 40,04 €	35,98 € ^a (1,77 € ^b ; 2,29 € ^d)
	DOXO CELL 50 mg 1 Stück: Festbetrag = 150,99 €	138,15 € ^a (1,77 € ^b ; 11,07 € ^d)
	DOXO CELL 150 mg 1 Stück: Festbetrag = 418,08 €	416,31 € ^a (1,77 € ^b)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml 20 mg 1 Stück: Taxe-VK = 776,39 €	732,25 € ^a (1,77 € ^b ; 42,37 € ^c)
	CAELYX pegylated liposomal 2 mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.912,37 €	1.804,66 € ^a (1,77 € ^b ; 105,94 € ^c)
Liposomales Doxorubicin (Mycet®)	MYOCET Set a 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 1.250,95 €	1.092,27 € ^a (1,77 € ^b ; 58,84 € ^c ; 98,07 € ^d)
Epirubicin	EPIRUBICIN onkovis 2 mg/ml 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 39,25 €	36,14 € ^a (1,77 € ^b ; 1,34 € ^c)
	EPIRUBICIN onkovis 2 mg/ml 20 mg 1 Stück: Taxe-VK = 72,38 €	67,70 € ^a (1,77 € ^b ; 2,91 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	EPIRUBICIN onkovis 2 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 301,84 €	286,27 € ^a (1,77 € ^b ; 13,80 € ^c)
	RIBOEPI 2mg/ml 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 39,23 €	36,12 € ^a (1,77 € ^b ; 1,34 € ^c)
	RIBOEPI 2mg/ml 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 155,18 €	146,57 € ^a (1,77 € ^b ; 6,84 € ^c)
	RIBOEPI 2mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 300,57 €	285,06 € ^a (1,77 € ^b ; 13,74 € ^c)
Gemcitabin	GEMCITABIN HEXAL 40 mg/ml 200 mg 1 Stück: Taxe-VK = 28,57 €	25,97 € ^a (1,77 € ^b ; 0,83 € ^c)
	GEMCITABIN HEXAL 40 mg/ml 2000 mg 1 Stück: Taxe-VK = 193,96 €	183,51 € ^a (1,77 € ^b ; 8,68 € ^c)
nab-Paclitaxel	ABRAXANE 5 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 429,09 €	374,41 € ^a (1,77 € ^b ; 19,84 € ^c ; 33,07 € ^d)
Paclitaxel	PACLITAXEL PhaRes 6 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 289,19 €	274,22 € ^a (1,77 € ^b ; 13,20 € ^c)
	PACLITAXEL PhaRes 6 mg/ml 300 mg 1 Stück: Taxe-VK = 889,74 €	846,27 € ^a (1,77 € ^b ; 41,70 € ^c)
	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 30 mg 1 Stück: Taxe-VK = 101,89 €	95,81 € ^a (1,77 € ^b ; 4,31 € ^c)
	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 313,90 €	297,76 € ^a (1,77 € ^b ; 14,37 € ^c)
	PACLITAXEL Tillomed 6 mg/ml 300 mg 1 Stück: Taxe-VK = 891,00 €	847,47 € ^a (1,77 € ^b ; 41,76 € ^c)
<p>Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15. September 2021</p> <p>a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.</p> <p>b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V.</p> <p>c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V.</p> <p>d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V.</p> <p>e: Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V.</p> <p>Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-20 stellen die Apothekenverkaufspreise [Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer (MwSt.)] zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und

beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Kombination aller benötigten Packungsgrößen insgesamt die günstigste Alternative darstellt. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 15. September 2021. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

- Apothekenrabatt nach § 130 Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne MwSt.
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V.

Die im Rahmen der Verhandlung nach § 130b SGB V auf Basis der Nutzenbewertung vereinbarten Rabatte sind ebenfalls in den folgenden Kostenberechnungen berücksichtigt.

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-19) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-20) wurden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 2 x 100 mg	99.706,18 € ^a	118.792,00 € ^a Oder: 118.792,00 € ^b
	Oder: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus 4 x 100 mg	Oder: 99.706,18 € ^b	
	<u>Paclitaxel:</u> 90 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus 1 x 100 mg + 2 x 30 mg	19.085,82 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + nab-Paclitaxel	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 2 x 100 mg	99.706,18 € ^a	128.910,16 € ^a
	Oder: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus 4 x 100 mg	Oder: 99.706,18 € ^b	Oder: 128.910,16 € ^b
	<u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus 2 x 100 mg	29.203,98 €	
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Gemcitabin + Carboplatin	<u>Pembrolizumab:</u> 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 2 x 100 mg	99.706,18 € ^a	111.494,68 € ^a
	Oder: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus 4 x 100 mg	Oder: 99.706,18 € ^b	Oder: 111.494,68 € ^b
	<u>Gemcitabin:</u> 1000 mg/m ² an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 2000 mg	6.386,15 €	
	<u>Carboplatin:</u> AUC 2 an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus 2 x 150 mg	5.402,35 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
nab-Paclitaxel	<u>nab-Paclitaxel:</u> 100 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus 1 x 100 mg + 2 x 30 mg	29.203,98 €	29.203,98 €
Paclitaxel (wöchentlich)	<u>Paclitaxel:</u> 90 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus 1 x 100 mg + 2 x 30 mg	19.085,82 €	19.085,82 €
Paclitaxel + Bevacizumab	<u>Paclitaxel:</u> 90 mg/m ² an Tag 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus 1 x 100 mg + 2 x 30 mg	19.085,82 €	86.341,58 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
	<u>Bevacizumab:</u> 10 mg/kg an Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus 1 x 400 mg + 3 x 100 mg	67.255,76 €	
Capecitabin + Bevacizumab	<u>Capecitabin:</u> 1.250 mg/m ² 2-mal täglich an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus 4 x 500 mg +1 x 150 mg	2.458,37 €	72.974,13 €
	<u>Bevacizumab:</u> 15 mg/kg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 2 x 400 mg + 3 x 100 mg	70.515,76 €	
Gemcitabin + Paclitaxel	<u>Gemcitabin:</u> 1.250 mg/m ² an Tag 1 und 8 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 2000 mg + 1 x 200 mg	7.289,90 €	23.702,98 €
	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 300 mg + 1 x 30 mg	16.413,07 €	
Docetaxel	<u>Docetaxel:</u> 100 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 80 mg + 1 x 20 mg	22.184,30 €	22.184,30 €
Docetaxel + Capecitabin	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 80 mg + 3 x 20 mg	18.181,78 €	20.640,15 €
	<u>Capecitabin:</u> 1.250 mg/m ² 2-mal täglich an Tag 1-14 eines 21-Tage-Zyklus 4 x 500 mg +1 x 150 mg	2.458,37 €	
Doxorubicin	<u>Doxorubicin:</u> 50-80 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (5-11 Zyklen) kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ² 1 x 100 mg bzw. 1 x 150 mg	1.418,75 € - 4.579,41 €	1.418,75 € - 4.579,41 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Doxorubicin + Cyclophosphamid	<u>Doxorubicin:</u> 60 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (7-9 Zyklen) kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ² 1 x 100 mg + 1 x 10 mg	2.238,11 € - 2.877,57 €	2.671,72 € - 3.311,18 €
	<u>Cyclophosphamid:</u> 600 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	433,61 €	
Doxorubicin+ Docetaxel	<u>Doxorubicin:</u> 50 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (9-11 Zyklen) kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ² 1 x 100 mg	2.553,75 € - 3.121,25 €	20.735,53 € - 21.303,03 €
	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 140 mg	18.181,78 €	
Doxorubicin + Paclitaxel	<u>Doxorubicin:</u> 50 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (9-11 Zyklen) kumulative maximale Dosis: 450-550 mg/m ² 1 x 100 mg	2.553,75 € - 3.121,25 €	21.639,46 € - 22.206,96 €
	<u>Paclitaxel:</u> 220 mg/m ² an Tag 2 eines 21-Tage-Zyklus 4 x 100 mg	19.085,71 €	
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	<u>Pegyliertes liposomales Doxorubicin:</u> 50 mg/m ² an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus 1 x 50 mg + 2 x 20 mg	42.499,08 €	42.499,08 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Liposomales Doxorubicin (Myocet®) + Cyclophosphamid	<u>Liposomales Doxorubicin:</u> 60-75 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 3 x 50 mg bzw. 3 x 50 mg	57.016,49 € - 57.016,49€	57.450,10 € - 57.450,10 €
	<u>Cyclophosphamid:</u> 600 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	433,61 €	
Epirubicin (konventionelle Behandlung)	<u>Epirubicin:</u> 60-90 mg/m ² KOF an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (10-16 Zyklen) kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ² 1 x 100 mg + 1 x 10 mg bzw. 1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	3.211,80 € - 7.484,00 €	3.211,80 € - 7.484,00 €
Epirubicin + Cyclophosphamid	<u>Epirubicin:</u> 60-75 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (12-16 Zyklen) kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ² 1 x 100 mg + 1 x 10 mg bzw. 1 x 100 mg + 2 x 20 mg	3.868, € - 6.746,72 €	4.302,53 € - 7.180,33 €
	<u>Cyclophosphamid:</u> 600 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 1000 mg + 1 x 200 mg	433,61 €	
Epirubicin + Docetaxel	<u>Epirubicin:</u> 75 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (12-13 Zyklen) kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ² 1 x 100 mg + 2 x 20 mg	5.060,04 € - 5.481,71 €	23.241,82 € - 23.663,49 €
	<u>Docetaxel:</u> 75 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 140 mg	18.181,78 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Epirubicin + Paclitaxel	<u>Epirubicin:</u> 60 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (15-16 Zyklen) kumulative maximale Dosis: 900-1.000 mg/m ² 1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4.817,70 € - 5.138,88 €	21.230,77 € - 21.551,95 €
	<u>Paclitaxel:</u> 175 mg/m ² an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus 1 x 300 mg + 1 x 30 mg	16.413,07 €	
a: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus AUC: Area Under the Curve; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; m ² : Quadratmeter			

Die in Tabelle 3-21 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien wie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben, unter Berücksichtigung der Anzahl der Zyklen und der täglichen Dosierung der einzelnen Therapien. Aus der Summe der Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 118.792,00 € pro Patient. Für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 128.910,16 € pro Patient für die GKV. Die jährlichen Arzneimittelkosten einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Carboplatin belaufen sich auf 111.494,68 € pro Patient.

Für die zVT nab-Paclitaxel fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 29.203,98 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Paclitaxel (wöchentlich) belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 19.085,82 € pro Patient. Bei einer Therapie mit der zVT Paclitaxel in Kombination mit Bevacizumab fallen jährliche Arzneimittelkosten von 86.341,58 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Capecitabin in Kombination mit Bevacizumab belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 72.974,13 € pro Patient.

Für die zVT Gemcitabin in Kombination mit Paclitaxel fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 23.702,98 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Docetaxel belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 22.184,30 € pro Patient. Bei einer

Therapie mit der zVT Docetaxel in Kombination mit Capecitabin fallen jährliche Arzneimittelkosten von 20.640,15 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT Doxorubicin fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 1.418,75 €-4.579,41 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Doxorubicin in Kombination mit Cyclophosphamid belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 2.671,72 €-3.311,18 € pro Patient. Bei einer Therapie mit der zVT Doxorubicin in Kombination mit Docetaxel fallen jährliche Arzneimittelkosten von 20.735,53 €-21.303,03 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT Doxorubicin in Kombination mit Paclitaxel fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 21.639,46 €-22.206,96 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®) belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 42.499,08 € pro Patient. Bei einer Therapie mit der zVT Liposomales Doxorubicin (Myocet®) fallen jährliche Arzneimittelkosten von 57.450,10 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Epirubicin (konventionelle Behandlung) belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 3.211,80 €-7.484,00 € pro Patient. Bei einer Therapie mit der zVT Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid fallen jährliche Arzneimittelkosten von 4.302,53 €-7.180,33 € pro Patient für die GKV an. Für die zVT Epirubicin in Kombination mit Docetaxel fallen jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 23.241,82 €-23.663,49 € pro Patient für die GKV an. Die jährlichen Arzneimittelkosten der zVT Epirubicin in Kombination mit Paclitaxel belaufen sich aus GKV-Perspektive auf insgesamt 21.230,77 €-21.551,95 € pro Patient.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die

Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4 bzw. 8,7
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,4 bzw. 8,7
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	1	1
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3	39
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3	39
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich p.o.	3	39
		Prämedikation Dimetinden 1mg/10kg (i.v.)	3	39
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3	39

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3	39
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	3	39
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	34,8
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2	34,8
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	2	34,8
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	2	26
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	2	26
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	5-11 ^a bzw. 7-9 ^a bzw. 9-11 ^a
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	5-11 ^a bzw. 7-9 ^a bzw. 9-11 ^a
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx [®])	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	13
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	13
Liposomales Doxorubicin (Myocet [®])	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	10-16 ^a bzw. 12-16 ^a bzw. 12-13 ^a bzw. 15-16 ^a
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	10-16 ^a bzw. 12-16 ^a bzw. 12-13 ^a bzw. 15-16 ^a
Gemcitabin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2	34,8
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	2	34,8
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3	39
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	3	39
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3 bzw. 1	39 bzw. 17,4
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3 bzw. 1	39 bzw. 17,4
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich p.o.	3 bzw. 1	39 bzw. 17,4
		Prämedikation Dimetinden 1mg/10kg (i.v.)	3 bzw. 1	39 bzw. 17,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3 bzw. 1	39 bzw. 17,4
<p>In der Tabelle werden nur die GKV-Leistungen angezeigt, die bei den Therapien unterschieden sind.</p> <p>a: Die Anzahl der Zyklen ist abhängig von der Dosierung in den einzelnen Therapieregimen, basierend auf der Angabe einer kumulativen maximalen Dosis des Arzneimittels.</p> <p>PS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; p.o.: peroral; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-22 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt.

Leistungen, die sich auf Behandlungszyklen beziehen, wurden auf ein Jahr hochgerechnet. Dabei wurden nur Leistungen berücksichtigt, die für alle Patienten erforderlich sind. Leistungen, die in Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen während der Behandlung stehen, aber nicht für jeden Patienten infrage kommen, sowie Zusatzleistungen, bei denen sich laut Fachinformation bei der Inanspruchnahme keine regelhaften Unterschiede bei allen aufgeführten Produkten ergeben (wie z. B. eine Grundpauschale für onkologische Behandlungen durch einen Facharzt), wurden nicht berücksichtigt. Zudem wurden erforderliche Leistungen, die bei den Therapien mit dem zu bewertendem Arzneimittel und bei allen Vergleichstherapien identisch sind, ebenfalls nicht berücksichtigt.

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Gemcitabin, Pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]), Liposomalem Doxorubicin (Myocet[®]), nab-Paclitaxel und Paclitaxel ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig (7-9, 12-16, 18, 22, 29).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) und Bevacizumab ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1, 6).

Die Behandlung mit Doxorubicin, Epirubicin, Gemcitabin, nab-Paclitaxel und Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (1, 16, 18, 22). Die Behandlung mit Bevacizumab, Carboplatin, Cyclophosphamid, Docetaxel, Pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx[®]), Liposomalem Doxorubicin (Myocet[®]) und Paclitaxel erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (6, 8, 9, 12, 14, 15, 29).

Spezielle Begründung zu einzelnen Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

PD-L1-Testung (Biomarker)

Der Nachweis eines PD-L1-positiven Tumors ist vor der Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) laut Fachinformation notwendig und erfolgt mittels immunhistochemischen Nachweisverfahren (1). Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vorgesehen. Allgemein wird der EBM 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren) herangezogen, dem dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt (30).

Paclitaxel

Prämedikation

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel hat bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Antagonisten zu erfolgen. Zum Beispiel mit Dexamethason 20 mg oral oder intravenös, Diphenhydramin 50 mg intravenös oder einem vergleichbaren Antihistamin und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös (8).

Dexamethason: Vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20 mg Dexamethason zweimal täglich oral eingenommen, dies entspricht 2 Tabletten à 20 mg (31).

Dimetinden: Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde Dimetinden als vergleichbares Antihistamin herangezogen. Dimetinden wird in Abhängigkeit des Körpergewichts mit 1 mg/10 kg dosiert. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg für Frauen ergibt sich ein Verbrauch von 6,9 mg, dies entspricht 2 Ampullen Dimetinden à 4 mg (32).

Cimetidin: Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300 mg intravenös verabreicht, dies entspricht zwei Ampullen mit 2 ml Cimetidin à 200 mg/ml (33).

Docetaxel

Prämedikation

Gemäß Fachinformation kann bei Brustkrebs durch eine Prämedikation mit einem oralen Kortikosteroid wie Dexamethason sowohl Häufigkeit und Schweregrad von Flüssigkeitsretentionen als auch der Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen reduziert werden. Hierzu kann z. B. Dexamethason über 3 Tage, beginnend einen Tag vor der Gabe von Docetaxel, in einer Dosierung von 16 mg pro Tag (z. B. 8 mg zweimal täglich), verabreicht werden (9). Da es laut Fachinformation aber keine zwingend erforderliche Leistung ist, wird diese nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung aufgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,36 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,45 €
Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321); einmalig vor Behandlungsstart	39,49 €
Prämedikation Dexamethason 20 mg (2x täglich) p.o.	4,68 €
Prämedikation Dimetinden 1mg/10kg (i.v.)	5,98 €
Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3,96 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; i.v. : intravenös; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p.o.: peroral	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Zur Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden – soweit verfügbar – die entsprechenden Ziffern aus dem EBM herangezogen und aufgeführt.

Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern/Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen (34). Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig; für die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (34).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,45 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,36 € abrechnungsfähig (30).

PD-L1-Testung (Biomarker)

Ein spezifischer Nachweis für PD-L1 ist bislang nicht im EBM vorgesehen. Allgemein wird die EBM-Ziffer 19321 (Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von

Rezeptoren) herangezogen, der dasselbe Testprinzip wie der PD-L1-Testung zugrunde liegt. Für den immunhistochemischen und/oder immunzytochemischen Nachweis eines Rezeptors sind 39,49 € abrechnungsfähig (30).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2021). Die Prämedikation mit Dexamethason wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 x 20 mg) berechnet und mit 4,68 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Dimetinden werden anhand der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung mit 5,98 € abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 x 2ml) mit 3,96 € abgerechnet (Tabelle 3-23).

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 € ^a 617,70 € ^b
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	29,80 € - 37,25 € ^a
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	39,49 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3.159,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	716,04 € - 734,40 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg p.o. (2x täglich)	182,52 € - 187,20 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	233,22 € - 239,20 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	154,44 - 158,40 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	5.749,91 € - 5.790,34 € ^a 5.102,41 € - 5.135,39 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 € ^a 617,70 € ^b
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	223,50 € - 238,40 € ^a 223,50 € - 230,95 € ^b
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	238,68 € ^a 165,24 € ^b
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	39,49 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3159,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	4.896,07 € - 4.910,97 € ^a 4.204,93 € - 4.212,38 € ^b
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40 € ^a 617,70 € ^b
		Immunhistochemischer und/oder immunzytochemischer Nachweis von Rezeptoren (EBM-Ziffer 19321)	39,49 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2.818,80 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2.818,80 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	638,93 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	7.551,42 € ^a 6.933,72 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	3.159,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	290,55 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten"	3.449,55 €
Paclitaxel (wöchentlich)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	3.159,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	716,04 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg p.o. (2x täglich)	182,52 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	233,22 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	154,44 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	4.445,22 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Paclitaxel + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	3.159,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	716,04 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg p.o. (2x täglich)	182,52 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	233,22 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	154,44 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.846,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	6.291,22 €
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.235,40
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	1.554,86 €
Gemcitabin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	2.818,80 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	129,63 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	(CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg p.o. (2x täglich)	81,43 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	104,05 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	68,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	4.931,68 €
		Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €		
Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	1.728,86 €		
Docetaxel + Capecitabin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	1.728,86 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	405,00 € - 891,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	37,25 € - 81,95 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	442,25 € - 972,95 €
Doxorubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	567,00 € - 729,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.409,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	2.295,86 € - 2.457,86 €
Doxorubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	729,00 € - 891,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.409,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	2.457,86 € - 2.619,86 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Doxorubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	729,00 € - 891,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	67,05 € - 81,95 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg p.o. (2x täglich)	81,43 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	104,05 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	68,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	2.779,30 € - 2.956,20 €
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx®)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.053,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	238,68 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	1,291,68 €
Liposomales Doxorubicin (Myocet®) + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	3.138,26 €
Epirubicin (konventionelle Behandlung)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	810,00 € - 1.296,00 €
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 10 Minuten (EBM-Ziffer 02100)	74,50 € - 119,20 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	884,50 € - 1.415,20 €
Epirubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	972,00 € - 1.296,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	2.700,86 € - 3.024,86 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Epirubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	972,00 € - 1.053,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	2.700,86 € - 2.781,86 €
Epirubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1- exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.215,00 € - 1.296,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	1.409,40 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	319,46 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg p.o. (2x täglich)	81,43 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	104,05 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	68,90 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	3.198,25 € - 3.279,25 €
<p>a: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. b: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus. c: Zur Berechnung der zusätzlichen Kosten für Infusionszeiten wurde zur Ermittlung der korrekten Anzahl an Infusionszeiten mit nur einem bzw. beiden Arzneimitteln mit 17-18 Zyklen/Gaben pro Jahr gerechnet.</p>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
CPS: Combined Positive Score; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; p.o.: peroral; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs			

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-22 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-23 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

Die Zusatzkosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung wurden für jedes einzelne Arzneimittel eines Therapieregimes angerechnet.

Die Zusatzkosten für Infusionszeiten wurden bei Gabe der einzelnen Arzneimittel eines Therapieregimes am gleichen Tag nur einmal angerechnet, die jeweiligen Infusionsdauern dabei jedoch addiert und die kombinierte Infusionszeit angerechnet.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	118.792 €	1.355,51 € - 1.395,94 € ^a 1.325,71 € - 1.358,69 € ^b	4.394,40 € ^a 3.776,70 € ^b	124.541,91 € - 124.582,34 € ^a 123.894,41 € - 123.927,39 € ^b
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	128.910,16 €	501,67 € - 516,57 € ^a 428,23 € - 435,68 € ^b	4.394,40 € ^a 3.776,70 € ^b	133.806,23 € - 133.821,13 € ^a 133.115,09 € - 133.122,54 € ^b
Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Gemcitabin + Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) in der Erstlinie	111.494,68 €	678,42 €	6.873,00 € ^a 6.255,30 € ^b	119.046,09 € ^a 118.428,39 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
nab-Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-	29.203,98 €	290,55 €	3.159,00 €	32.653,53 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
	exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie				
Paclitaxel (wöchentlich)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	19.085,82 €	1.286,22 €	3.159,00 €	23.531,04 €
Paclitaxel + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	86.341,58 €	1.286,22 €	5.005,00 €	92.632,80 €
Capecitabin + Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	72.974,13 €	319,46 €	1.235,40 €	74.529,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Gemcitabin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	23.702,98 €	703,48 €	4.228,20 €	28.634,66 €
Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	22.184,30 €	319,46 €	1.409,40 €	23.913,17 €
Docetaxel + Capecitabin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	20.640,15 €	319,46 €	1.409,40 €	22.369,02 €
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	1.418,75 € - 4.579,41 €	37,25 € - 81,95 €	405,00 € - 891,00 €	1.861,00 € - 5.552,36 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Doxorubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	2.671,72 € - 3.311,18 €	319,46 €	1.976,40 € - 2.138,40 €	4.976,58 € - 5.769,04 €
Doxorubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	20.735,53 € - 21.303,03 €	319,46 €	2.138,40 € - 2.300,40 €	23.193,40 € - 23.922,90 €
Doxorubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	21.639,46 € - 22.206,96 €	640,90 € - 655,80 €	2.138,40 € - 2.300,40 €	24.418,76 € - 25.163,16 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Pegyliertes liposomales Doxorubicin (Caelyx [®])	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	42.499,08 €	238,68 €	1.053,00 €	43.790,76 €
Liposomales Doxorubicin (Myocet [®]) + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	57.450,10 €	319,46 €	2.818,80 €	60.588,37 €
Epirubicin (konventionelle Behandlung)	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	3.211,80 € - 7.484,00 €	74,50 € - 119,20 €	810,00 € - 1.296,00 €	4.096,30 € - 8.899,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Epirubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	4.302,53 € - 7.180,33 €	319,46 €	2.381,40 € - 2.705,40 €	7.003,39 € - 10.205,19 €
Epirubicin + Docetaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	23.241,82 € - 23.663,49 €	319,46 €	2.381,40 € - 2.462,40 €	25.942,69 € - 26.445,36 €
Epirubicin + Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal rezidivierendem nicht resezierbarem oder metastasierendem TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) in der Erstlinie	21.230,77 € - 21.551,95 €	573,85 €	2.624,40 € - 2.705,40 €	24.429,02 € - 24.831,20 €
<p>a: Pembrolizumab: 400 mg an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. b: Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 eines 42-Tage-Zyklus. CPS: Combined Positive Score; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs Quelle: (35)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten

sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist in Europa in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden TNBC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, zugelassen.

Mit Pembrolizumab steht für das Anwendungsgebiet „Erstlinienbehandlung des TNBC“ erstmals eine Behandlungsoption mit PD-1-Antikörper zur Verfügung.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 260–267 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab in Kombination Chemotherapie behandelt werden können.

Für die Patienten, die prinzipiell für die Behandlung mit Pembrolizumab infrage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden kann.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab nur bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem sonstigen Bestandteil (L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80) kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Pembrolizumab erhalten können.

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 355 brachen 25,3 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Modul 4 B).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstlinientherapie des TNBC eine sehr vielversprechende Therapieoption mit sehr guter

Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen von Komorbiditäten, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

- Die Entscheidung des Patienten generell gegen eine Immuntherapie, vor allem aufgrund substanzspezifischer, immunvermittelter Nebenwirkungen oder der regelmäßigen Infusionsgabe.
- Die Bevorzugung anderer Therapieoptionen durch den Arzt oder Patienten.
- Eine patientenindividuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientengruppen, wie in der Fachinformation angegeben, sowie bei Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Einschluss in eine klinische Studie.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile von Pembrolizumab ist nur schwer vorherzusagen, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Mangels belastbarer Daten kann eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für Pembrolizumab und damit der tatsächlichen Jahrestherapiekosten derzeit nicht erfolgen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass in der Versorgungsrealität nicht alle infrage kommenden Patienten mit Pembrolizumab behandelt werden.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient von Pembrolizumab nicht verändern werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei

der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1, 6-13, 15, 16, 18, 22, 29), die Empfehlungen der Leitlinien (4, 5) sowie die Angaben aus dem Studienprotokoll der Studie KEYNOTE 355.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.09.2021) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (30). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (23). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (24).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J. Kapitel 16 Gynäkologische Tumoren. In: Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J (Hrsg.). Das Blaue Buch: Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. S. 525-89.
3. Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report – A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer – (KEYNOTE-355). Data-Cutoff 15-JUN-2021. Report Date 13-SEPTEMBER 2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 22.10.2021]
5. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL1_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 22.10.2021]
6. Samsung Bioepis NL B. V. Fachinformation Aybintio®. Stand: Juni. 2021.
7. Hexal AG. Fachinformation Gemcitabin HEXAL® 40 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020.
8. Tillomed Pharma GmbH. Fachinformation Paclitaxel Tillomed 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2019.
9. AxioNovo GmbH. Fachinformation Docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2020.
10. Hexal AG. Fachinformation Capecitabin HEXAL® Filmtabletten. Stand: Juli. 2020.
11. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml. Stand: August 2020.
12. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: Januar. 2015.
13. Pharma Resources GmbH. Fachinformation Paclitaxel PhaRes 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019.
14. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx® pegylated liposomal 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar. 2021.
15. TEVA B.V. Fachinformation Myocet liposomal 50 mg Pulver, Dispersion und Lösungsmittel. Stand: August 2020.
16. onkovis GmbH. Epi-onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: November 2020.
17. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboepi®. Stand: Februar. 2017.
18. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Abraxane® 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension. Stand: April 2021.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 8.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 21.10.2021]
20. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. Vs. 1. 2021. Verfügbar unter:

- https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf. [Zugriff am: 24.10.2021]
21. Fresenius Kabi GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September. 2020
 22. STADAPharm GmbH. Fachinformation DOXO-cell® 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung. Stand: Juli 2017.
 23. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html;jsessionid=5BA9C6AF1AA375E67BCB41F648C8B2C2.live741>. [Zugriff am: 01.08.2021]
 24. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1989;5(5):303-11.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19.04.2012.
 26. Rudnicka J. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland nach Staatsangehörigkeit am 31. Dezember 2019. 2021. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/723069/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-deutschland-nach-staatsangehoerigkeit/>. [Zugriff am: 22.10.2021]
 27. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2021. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin#>. [Zugriff am: 22.10.2021]
 28. Medscape. Carboplatin AUC Dosing (Calvert). 2021. Verfügbar unter: <https://reference.medscape.com/calculator/169/carboplatin-auc-dosing-calvert>. [Zugriff am: 14.10.2021]
 29. Fresenius Kabi GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020.
 30. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal. 2021. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2021.pdf. [Zugriff am: 15.09.2021]
 31. TAD Pharma GmbH. Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand: Juli 2019.
 32. Gebro Pharma GmbH. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar. 2018.
 33. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2013.
 34. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand: 15. Februar 2021.
 35. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3A – Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. Stand: 26. Oktober 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für das vorliegende Dossier maßgebliche Anwendungsgebiet

Triple-negatives Mammakarzinom

KEYTRUDA® 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] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1) (1).

Anforderungen an die Diagnostik

PD-L1-Test

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

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere Unterabschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

Die Therapie muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Weitere Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Zulassungsstudie KEYNOTE-355

Die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie wurde bis zu einem gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definierten vom Prüfarzt bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zu einem Maximum von 24 Monaten fortgeführt. Die Chemotherapie konnte entsprechend des Behandlungsstandards fortgesetzt werden. Die Behandlung mit Pembrolizumab konnte, sofern der Patient klinisch stabil war und nach Ermessen des Prüfarztes von der Behandlung klinisch profitierte, bei gemäß RECIST-v1.1-Kriterien definiertem Fortschreiten der Krebserkrankung fortgeführt werden.

Weitere Informationen bzgl. der Behandlungsdauer bzw. einer Unterbrechung oder dauerhaftem Absetzen der Behandlung mit KEYTRUDA® insbesondere bei Auftreten von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

Siehe Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“, insbesondere die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

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.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

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

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet. Basierend auf begrenzten Sicherheitsdaten von Patienten ≥ 75 Jahre zeigte Pembrolizumab bei Anwendung in Kombination mit Chemotherapie eine geringere Verträglichkeit bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion nicht untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter Einschränkung der Leberfunktion nicht erforderlich. KEYTRUDA[®] wurde bei Patienten mit moderater oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von KEYTRUDA[®] bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist, abgesehen von Kindern und Jugendlichen mit klassischem HL, nicht erwiesen.

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG Performance Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad-4- oder Grad-3-Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem

oberen Normwert (ULN); > 2,5-fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-355

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung, die eine systemische Therapie innerhalb der letzten beiden Behandlungsjahre erforderte, oder einer Erkrankung, die eine Immunsuppression erforderte, waren von der Studie ausgeschlossen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine formalen pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien mit Pembrolizumab durchgeführt. Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten.

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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden so interpretiert, dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, und gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen sind (2).

Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Siehe hierzu auch Abschnitt 3.4.5 „Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“.

Anhang II C – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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.

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 (irARs).

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 Informationsmaterial für den Patienten sollte Folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:

- Eine Beschreibung der wesentlichen Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs), und die Wichtigkeit, den behandelnden Arzt sofort zu informieren, falls Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen auftreten.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, jegliche Symptome nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt selbst zu behandeln.
- Hinweise darauf, dass es wichtig ist, dass der Patient den Patientenpass immer bei sich trägt und ihn bei allen anderen Arztbesuchen dem medizinischen Fachpersonal vorlegt, z. B. bei medizinischem Notfallpersonal.

Der Pass erinnert den Patienten an wichtige Symptome, die sofort dem Arzt oder medizinischem Fachpersonal mitgeteilt werden müssen. Weiterhin besteht auf dem Pass die Möglichkeit, die Kontaktdaten des behandelnden Arztes einzutragen. Außerdem enthält der Pass einen Hinweis für andere Ärzte, dass der Patient mit KEYTRUDA® behandelt wird.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Tabelle 3-26: Vereinbarte Maßnahmen nach Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P087 einreichen: Eine klinische Phase-II-Studie mit MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (R/R) klassischem Hodgkin Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	3Q 2021
2. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025
3. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studien zu HNSCC (KN040) und in der Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: <ul style="list-style-type: none"> • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil 	4Q 2021 4Q 2024
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475 bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III]) – Abschließender Studienbericht	4Q 2023

Beschreibung	Fällig am
5. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie P426 einreichen: Eine randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab (MK-3475) in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib-Monotherapie als Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Nierenzellkarzinoms (RCC)	3Q 2021
6. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie KN177 einreichen: Eine Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie versus global anerkannter Standardtherapien des CRC bei Patienten mit lokal bestätigtem dMMR- oder MSI-H-mutationspositiven, nicht resezierbaren oder metastasierenden CRC, die vorher keine Chemotherapie für ihr nicht resezierbares oder metastasierendes CRC erhalten hatten	3Q 2021
CRC: Kolorektalkarzinom; HL: Hodgkin-Lymphom; DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HNSCC: Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NSCLC: Non-small Cell Lung Cancer; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; IHC: Immunhistochemisch; OS: Overall Survival; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; R/R: Rezidivierend oder refraktär; RCC: Renal Cell Carcinoma; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend in Tabelle 3-27 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-27: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Das Risiko einer immunvermittelten Nebenwirkung (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien), die mit der Anwendung von Pembrolizumab zusammenhängt, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten 	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. <p>Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten</p> <p>Weitere Pharmakovigilanz einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in den laufenden HL-Studien (KN087, KN204)
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	<p>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt 	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Quelle: (3) GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung

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.

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

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-28 beschrieben.

Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Pneumonitis	Grad 2	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 3 oder Grad 4 oder wiederholt Grad 2	dauerhaftes Absetzen
Kolitis	Grad 2 oder Grad 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Nephritis	Grad 2 mit einer > 1,5 bis ≤ 3-fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad ≥ 3 mit > 3-facher Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
Endokrinopathien	Grad-2-Nebenniereninsuffizienz und -Hypophysitis	Unterbrechung der Behandlung, bis die Nebenwirkungen mit Hormonsubstitution kontrolliert sind
	Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder -symptomatische-Hypophysitis Typ-1-Diabetes assoziiert mit einer Grad ≥ 3 Hyperglykämie (Glucose > 250 mg/dl oder > 13,9 mmol/l) oder assoziiert mit einer Ketoazidose Hyperthyreose Grad ≥ 3	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben* Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger bessern und - falls angezeigt - mit Hormonsubstitution kontrolliert sind, kann eine Wiederaufnahme von Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidbehandlung (falls benötigt) erwogen werden. Andernfalls sollte die Behandlung abgebrochen werden.
	Hypothyreose	Hypothyreose kann mit Substitutionstherapie ohne Unterbrechung der Behandlung kontrolliert werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Hepatitis HINWEIS: Zur Behandlung von Patienten mit RCC unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit Erhöhungen der Leberenzyme, siehe Dosierungsanweisungen unten im Anschluss an diese Tabelle.	Grad 2 mit > 3 bis 5-facher Erhöhung von Aspartataminotransferase (AST) oder Alaninaminotransferase (ALT) über dem oberen Normwert (ULN) oder > 1,5 bis 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad \geq 3 mit > 5-facher Erhöhung von AST oder ALT über dem oberen Normwert (ULN) oder > 3-fache Erhöhung von Gesamtbilirubin über dem oberen Normwert (ULN)	dauerhaftes Absetzen
	Bei Patienten mit Lebermetastasen mit einer Grad-2-Erhöhung von AST oder ALT zu Behandlungsbeginn; Hepatitis mit einem relativ zu den Ausgangswerten \geq 50 %igen und \geq 1 Woche anhaltendem Anstieg von AST oder ALT	dauerhaftes Absetzen
Hautreaktionen	Grad-3- oder bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-4- oder bestätigte(s) SJS oder -TEN	dauerhaftes Absetzen
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Je nach Schweregrad und Art der Nebenwirkung (Grad 2 oder Grad 3)	Unterbrechung bis sich die Nebenwirkungen auf Grad 0 - 1 gebessert haben*
	Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis Grad-3- oder Grad-4-Enzephalitis Grad-3- oder Grad-4-Guillain-Barré-Syndrom	dauerhaftes Absetzen
	Grad 4 oder wiederholt Grad 3	dauerhaftes Absetzen
Infusionsbedingte Reaktionen	Grad 3 oder Grad 4	dauerhaftes Absetzen
Zur Beachtung: Die Toxizität/Schweregrade stimmen mit den „Allgemeinen Terminologie-Kriterien für Nebenwirkungen des US National Cancer Institute“ Version 4.0 [NCI-CTCAE v.4]) überein. * Die Behandlung mit KEYTRUDA® ist dauerhaft abzusetzen, wenn die behandlungsbedingte Toxizität innerhalb von 12 Wochen nach Gabe der letzten Dosis von KEYTRUDA® nicht auf Grad 0 - 1 abklingt, oder wenn die Kortikosteroid-Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf \leq 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert		

Die Sicherheit einer Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab bei Patienten, die zuvor eine immunvermittelte Myokarditis hatten, ist nicht bekannt.

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad-4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-28 nicht anders festgelegt.

Patienten, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, müssen den Patientenpass erhalten und müssen über die Risiken von KEYTRUDA[®] informiert werden.

Art der Anwendung

KEYTRUDA[®] ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss als Infusion über 30 Minuten gegeben werden. KEYTRUDA[®] darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen. Bei Gabe von KEYTRUDA[®] als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA[®] zuerst gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Bestimmung des PD-L1-Status

Bei der Bestimmung des PD-L1-Status des Tumors ist es wichtig, eine entsprechend validierte und robuste Methode zu verwenden, um falsch-negative oder falsch-positive Bestimmungen zu minimieren.

Immunvermittelte Nebenwirkungen

Immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich schwerer Fälle mit teils tödlichem Ausgang, traten bei Patienten unter Pembrolizumab auf. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen, die während der Behandlung mit Pembrolizumab auftraten, waren reversibel und waren durch Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab, Gabe von Kortikosteroiden und/oder unterstützende Maßnahmen beherrschbar. Immunvermittelte Nebenwirkungen traten auch nach Gabe der letzten Dosis Pembrolizumab auf. Immunvermittelte Nebenwirkungen können gleichzeitig in mehr als einem Organsystem auftreten.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine angemessene Abklärung zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen sichergestellt werden. Entsprechend des Schweregrades der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen werden und Kortikosteroide gegeben werden. Bei Besserung auf Grad 1 oder weniger sollte mit der Reduktion der Kortikosteroid-Dosis begonnen und über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Basierend auf limitierten Daten aus klinischen Studien mit Patienten, bei denen die immunvermittelten Nebenwirkungen nicht mit Kortikosteroiden kontrolliert werden konnten, kann die Gabe von anderen systemischen Immunsuppressiva erwogen werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, falls eine weitere Episode jeglicher Grad-3-immunvermittelter-Nebenwirkung erneut auftritt oder bei Auftreten jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Toxizität, außer es handelt sich um Endokrinopathien, die mit Hormonsubstitutionstherapie kontrolliert werden können.

Immunvermittelte Pneumonitis

Pneumonitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis überwacht werden. Ein bestehender Verdacht auf Pneumonitis sollte durch eine radiologische Untersuchung bestätigt und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Pneumonitis unterbrochen und bei Grad-3-, Grad-4- oder wiederholter Grad-2-Pneumonitis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Kolitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Kolitis überwacht und andere Ursachen ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2- oder Grad-3-Kolitis unterbrochen und bei Grad-4- oder wiederholt Grad-3-Kolitis dauerhaft abgesetzt werden. Das potenzielle Risiko einer gastrointestinalen Perforation sollte in Betracht gezogen werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Hepatitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Leberfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen einer Hepatitis überwacht werden und andere Ursachen einer Hepatitis

sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten mit einer Anfangsdosierung von 0,5-1 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents bei Grad-2-Ereignissen und 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents ab Grad ≥ 3 Ereignissen mit anschließendem Ausschleichen gegeben werden. Entsprechend des Schweregrads der Leberenzymerrhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nephritis

Nephritis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Abweichungen der Nierenfunktion überwacht werden und andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung sollten ausgeschlossen werden. Kortikosteroide sollten ab Grad ≥ 2 Ereignissen gegeben werden (Anfangsdosierung 1-2 mg/kg/Tag Prednison oder eines Äquivalents mit anschließendem Ausschleichen). Entsprechend des Schweregrads der Serumkreatininerhöhung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2-Nephritis unterbrochen und bei Grad-3- oder Grad-4-Nephritis dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Schwere Endokrinopathien, einschließlich Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Typ-1-Diabetes-mellitus, diabetischer Ketoazidose, Hypothyreose und Hyperthyreose wurden unter Behandlung mit Pembrolizumab beobachtet.

Bei Fällen von immunvermittelten Endokrinopathien kann eine dauerhafte Hormonsubstitutionstherapie notwendig sein.

Nebenniereninsuffizienz (primäre und sekundäre) wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Hypophysitis wurde bei Patienten unter Pembrolizumab ebenfalls berichtet. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Nebenniereninsuffizienz und einer Hypophysitis (einschließlich einer Unterfunktion der Hypophyse) überwacht und andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden. Sofern klinisch indiziert, sollten Kortikosteroide zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und andere Hormone zur Substitution gegeben werden. Die Therapie mit Pembrolizumab sollte bei Grad-2-Nebenniereninsuffizienz oder -Hypophysitis unterbrochen werden, bis diese mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle ist. Bei Grad-3- oder Grad-4-Nebenniereninsuffizienz oder symptomatischer Hypophysitis sollte Pembrolizumab unterbrochen oder dauerhaft abgesetzt werden. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab kann nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Die Hypophysenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Typ-1-Diabetes-mellitus, einschließlich diabetischer Ketoazidose, wurde bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten auf Hyperglykämie sowie auf andere Anzeichen und Symptome von Diabetes überwacht werden. Bei Typ-1-Diabetes sollte Insulin gegeben werden. Bei Fällen von Typ-1-Diabetes in Verbindung mit Grad ≥ 3 Hyperglykämie oder Ketoazidose sollte die Therapie mit Pembrolizumab unterbrochen werden, bis der Stoffwechsel unter Kontrolle ist.

Störungen der Schilddrüsenfunktion, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose sowie Thyreoiditis, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet und können zu jeder Zeit während der Behandlung auftreten. Hypothyreose wird bei Patienten mit HNSCC und vorheriger Strahlentherapie häufiger berichtet. Die Patienten sollten auf Änderungen der Schilddrüsenfunktion (zu Behandlungsbeginn, in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und wenn bei entsprechender klinischer Bewertung angezeigt) und auf Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Schilddrüse überwacht werden. Eine Hypothyreose kann mit einer Hormonsubstitutionstherapie behandelt werden und erfordert keine Therapieunterbrechung oder Kortikosteroidgabe. Eine Hyperthyreose kann symptomatisch behandelt werden. Pembrolizumab sollte bei Grad ≥ 3 Hyperthyreose bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen werden. Die Schilddrüsenfunktion sowie die Hormonspiegel sollten überwacht werden, um eine angemessene Hormonsubstitution sicherzustellen.

Bei Patienten mit Grad-3- oder Grad-4-Endokrinopathien, die sich auf Grad 2 oder weniger gebessert haben und die, falls angezeigt, mit Hormonsubstitutionstherapie unter Kontrolle sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Pembrolizumab nach Ausschleichen der Kortikosteroidtherapie, falls notwendig, erwogen werden. Ansonsten sollte die Behandlung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

Immunvermittelte schwere Hautreaktionen wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Patienten sollten hinsichtlich verdächtiger schwerer Hautreaktionen überwacht werden und andere Ursachen schwerer Hautreaktionen sollten ausgeschlossen werden. Entsprechend des Schweregrads der Nebenwirkung sollte die Gabe von Pembrolizumab bei Grad-3-Hautreaktionen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrochen oder bei Grad-4-Hautreaktionen dauerhaft abgesetzt werden und Kortikosteroide sollten gegeben werden.

Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Bei Verdacht auf SJS oder TEN sollte die Gabe von Pembrolizumab unterbrochen und der Patient zur Beurteilung und Behandlung an eine entsprechende medizinische Fachabteilung überwiesen werden. Bei Bestätigung des Verdachts auf SJS oder TEN sollte Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn die Anwendung von Pembrolizumab bei einem Patienten in Betracht gezogen wird, bei dem bereits unter einer vorhergehenden Behandlung mit anderen immunstimulierenden Arzneimitteln zur Krebsbehandlung eine schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkung an der Haut auftrat.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie, Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis und nicht-infektiöse Zystitis.

Entsprechend des Schweregrads und der Art der Nebenwirkung sollte die Therapie mit Pembrolizumab bei Grad-2- oder Grad-3-Ereignissen unterbrochen und es sollten Kortikosteroide gegeben werden.

Die Therapie mit Pembrolizumab kann innerhalb von 12 Wochen nach der letzten Dosis KEYTRUDA® wieder aufgenommen werden, wenn sich die Nebenwirkung auf Grad 1 oder weniger bessert und die Kortikosteroid-Dosis auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert wurde.

Die Behandlung mit Pembrolizumab ist dauerhaft abzusetzen, wenn jegliche Grad-3-immunvermittelte-Nebenwirkung erneut auftritt und bei jeglicher Grad-4-immunvermittelter-Nebenwirkung.

Bei Grad-3- oder Grad-4-Myokarditis, -Enzephalitis oder -Guillain-Barré-Syndrom ist Pembrolizumab dauerhaft abzusetzen.

Bei mit PD-1-Inhibitoren behandelten Patienten wurde im Postmarketing-Umfeld eine Abstoßung von soliden Organtransplantaten beobachtet. Die Behandlung mit Pembrolizumab kann das Abstoßungsrisiko bei Empfängern solider Organtransplantate erhöhen. Bei diesen Patienten sollte der Nutzen der Behandlung mit Pembrolizumab gegen das Risiko einer möglichen Organabstoßung abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Schwere infusionsbedingte Reaktionen, einschließlich Überempfindlichkeitsreaktionen und Anaphylaxie, wurden bei Patienten unter Pembrolizumab berichtet. Die Infusion sollte bei Grad-3- oder Grad-4-Infusionsreaktionen gestoppt und Pembrolizumab dauerhaft abgesetzt werden. Patienten mit Grad-1- oder Grad-2-Reaktion auf die Infusion können Pembrolizumab unter engmaschiger Überwachung weiter erhalten; eine Prämedikation mit Antipyretika und Antihistaminika kann erwogen werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass

humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen.

Fertilität

Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pembrolizumab hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten wurde nach Gabe von Pembrolizumab über Schwindel und Müdigkeit/Erschöpfung berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Ein entsprechender Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen ist ebenfalls in der Gebrauchsinformation angegeben. Patienten, die Nebenwirkungen bemerken, wenden sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in der Gebrauchsinformation angegeben sind. Patienten können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen, um dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit des Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung und Anwendung der Infusion

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.

- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25°C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel oder Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung, wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 2 Jahre.

Nach Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung

im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Im Originalkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA[®] ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.3 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten EPAR (Anhang II) (siehe Abschnitt 3.4.7).

Die in Abschnitt 3.4.4 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich dem zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers aktuell genehmigten Risk Management Plan (siehe Abschnitt 3.4.7).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.
2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: 16. September 2021.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risikomanagement-Plan (RMP): Pembrolizumab. Stand der Information: v32.0. 2021.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Oktober 2021 sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Oktober 2021.