

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 522	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
ALK	Anaplastische Lymphom-Kinase
Alpha-ID	Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnosen
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
auto-SZT	Autologe Stammzelltransplantation
BV	Brentuximab Vedotin
BRCA	BReast CAncer Susceptibility Gene
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EORTC QLQ-BR23	(electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23
EORTC QLQ-C30	(electronic) European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region)
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10th revision – German Modification

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
	(internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification)
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
N	Anzahl der Patienten
nab	Nanoparticle bound
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
pCR	Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission)
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PZN	Pharmazentralnummer
Q3W	Alle 3 Wochen
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negativer Brustkrebs)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TPS	Tumor Proportion Score
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Pembrolizumab (humanisierter monoklonaler „Anti-programmed Cell Death 1“-[PD-1] -Antikörper)
Handelsname:	KEYTRUDA®
ATC-Code:	L01FF02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42392
Pharmazentralnummer (PZN)	10749897
ICD-10-GM-Code	C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9
Alpha-ID	I102088, I111628, I30188, I30192, I30186, I30187, I30191, I30193, I30190, I102998, I30194, I30196, I30195, I102970, I30197, I30198, I102971, I30199, I30200, I102972, I30201, I30202, I102973, I30203, I30204, I102974, I102999, I30205, I30206, I102868, I102867, I102975, I102639, I102866, I105065, I30207, I110488, I102638, I110550, I110820, I110819, I85465, I107602, I18062, I18054, I11608, I18059, I18053, I11611, I67758, I18063, I67681, I74771, I125298, I74657, I67683, I74347, I74679, I74678, I11610, I18058, I18055, I74672, I67684, I101660, I108865, I18061, I18052, I11609, I127392, I108851, I108852, I18056, I127393, I18057, I18060, I19219, I109623, I74772
Alpha-ID: Alphabetisches Verzeichnis – Identifikationsnummer für Diagnose; ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification; PD-1: Programmed Cell Death 1; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.05.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)^a	Datum der Zulassungserteilung^a
Melanom	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.	17.07.2015
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	12.12.2018
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung carcinoma</i>, NSCLC)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	27.01.2017
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt.	04.09.2018
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.03.2019
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA [®] ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. ^b	27.01.2017

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)^a	Datum der Zulassungserteilung^a
Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. ^c	09.03.2021
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^d	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (<i>head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC</i>)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
Nierenzellkarzinom (<i>renal cell carcinoma, RCC</i>)	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	26.08.2019
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	15.11.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)^a	Datum der Zulassungserteilung^a
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	24.01.2022
Kolorektalkarzinom (<i>colorectal cancer</i>, CRC)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt.	21.01.2021
Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> - nicht resezierbares oder metastasierendes Kolorektalkarzinom nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt. - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. 	25.04.2022
Ösophaguskarzinom	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.06.2021

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)^a	Datum der Zulassungserteilung^a
Triple-negatives Mammakarzinom (<i>triple-negative breast cancer</i>, TNBC)	
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).	19.10.2021
Endometriumkarzinom (<i>endometrial carcinoma</i>, EC)	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt.	15.11.2021
Zervixkarzinom	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen (1).</p> <p>a: Der Stand der Information ist der 14.06.2022.</p> <p>b: Im Rahmen der Zulassungserweiterung zur Erstlinienbehandlung von NSCLC wurde der Wortlaut angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text (genehmigt am 29.07.2016) lautete: „KEYTRUDA[®] ist zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA[®] bereits eine für diese Mutationen zugelassene Therapie erhalten haben.“</p> <p>c: Im Rahmen der Erweiterung der ursprünglich zugelassenen Indikation (genehmigt am 02.05.2017) wurde der Zulassungstext aktualisiert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt.“</p> <p>d: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 24.08.2017 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA[®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt.“</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität nab: nanoparticle bound; NSCLC:</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)^a	Datum der Zulassungserteilung^a
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs; TPS: Tumor Proportion Score	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko	Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat am 28. Juni 2018 in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in Berlin stattgefunden (G-BA-Beratungsanforderung 2018-B-062). Für das geplante Anwendungsgebiet bestimmte der G-BA die zVT „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“.

Der G-BA sieht für die Patienten entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie indiziert. Ist die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert, soll eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden. Eine zusätzliche adjuvante Therapie wird nach der neoadjuvanten Anthrazyklin-Taxan-haltigen Chemotherapie nicht empfohlen. Zur neoadjuvanten Behandlung werden gemäß aktuellen Leitlinien grundsätzlich dieselben Chemotherapiekombinationen wie zur adjuvanten Behandlung empfohlen. Dabei sind diese Chemotherapien standardmäßig Taxan- und Anthrazyklin-basierte Therapien. Ein sequenzielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan und Anthrazyklin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

enthält, wird auch vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet zur neoadjuvanten Behandlung des triple-negativen Brustkrebses (TNBC) als akzeptabler Komparator angesehen.

Gemäß der Vergabe des G-BA wählt MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend MSD genannt) eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, operationalisiert als Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid, als neoadjuvante Therapie vor der Operation sowie Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, in der adjuvanten Therapie als zVT.

Für den Großteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko stellt die neoadjuvante systemische Chemotherapie derzeit den Behandlungsstandard dar. Gemäß den Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie kann eine indizierte systemische Chemotherapie entweder neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt werden. Beide Verfahren sind zwar hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig, jedoch kann die neoadjuvante Therapie zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen. Eine zusätzliche adjuvante Therapie wird nach der neoadjuvanten Anthrazyklin-Taxan-haltigen Chemotherapie nicht empfohlen.

Anthrazykline und Taxane, die sequenziell gegeben werden, bilden die Basis der neoadjuvanten Chemotherapie. Ein übliches Chemotherapieregime zur Behandlung des TNBC ist die Gabe von wöchentlich verabreichtem Taxan (z. B. Paclitaxel), gefolgt von einem Anthrazyklin (z. B. Doxorubicin oder Epirubicin) und Cyclophosphamid. Auch die Zugabe von Carboplatin zählt beim TNBC mittlerweile zum Standard in der neoadjuvanten Chemotherapie, da so die Wirksamkeit erhöht wird. Die signifikante Verbesserung der pathologischen Komplettremissions-(pCR)-Raten und die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens rechtfertigt die Zugabe von Carboplatin zur Standard-Chemotherapie. Eine platinhaltige Chemotherapie beim TNBC in der neoadjuvanten Indikation wird durch die aktuellen Leitlinien und die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma empfohlen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 522 zur Verfügung. Bei der Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie.

Die Patienten wurden in einem Verhältnis 2:1 in einen der zwei Studienarme randomisiert:

- Interventionsarm:
 - Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Pembrolizumab über 9 Zyklen
- Kontrollarm:
 - Neoadjuvante Phase: Placebo in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel + Carboplatin über 4 Zyklen, gefolgt von [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid über 4 Zyklen)
 - Operation
 - Adjuvante Phase: Placebo über 9 Zyklen

Für die bessere Lesbarkeit wird im Folgenden die Bezeichnung Interventionsarm und Kontrollarm verwendet.

Die Studie KEYNOTE 522 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letztverfügbare Datenschnitt vom 23.03.2021 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 522

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo	
Mortalität								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^{d,e} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^{d,e} [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	784 ^f	80 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	390 ^f	55 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 0,72 [0,51; 1,02]	0,065 ^h
Morbidität								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^{d,e} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit^{d,e} [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Ereignisfreies Überleben	784 ^f	123 (15,7)	Nicht erreicht [-; -]	390 ^f	93 (23,8)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 0,63 [0,48; 0,82]	< 0,001 ^h
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypNO) ⁱ	784 ^f	494 (63,0)	n.a.	390 ^f	217 (55,6)	n.a.	RR ^j : 1,13 [1,02; 1,26]	0,016 ^h
Brusterhaltende Operationen	784 ^f	354 (45,2)	n.a.	390 ^f	178 (45,6)	n.a.	RR ^j : 0,99 [0,87; 1,13]	0,889 ^h
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Neoadjuvante Phase								
	N^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	N^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	MWD [95 %-KI]^l SMWD [95 %-KI]^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	701	19,04 (19,96)	39,78 (23,48)	366	19,22 (19,52)	36,68 (24,77)	3,87 [0,85; 6,90] 0,17 [0,04; 0,31]	0,012
Übelkeit und Erbrechen	701	2,78 (9,83)	14,34 (19,17)	366	3,10 (10,15)	13,05 (17,57)	1,15 [-1,37; 3,67]	0,372
Schmerzen	701	16,10 (20,09)	20,43 (23,12)	366	16,17 (18,40)	19,15 (22,13)	1,82 [-1,16; 4,80]	0,230
Dyspnoe	701	5,85 (14,77)	20,00 (25,44)	366	6,01 (16,00)	21,04 (24,76)	-0,34 [-3,59; 2,92]	0,839
Schlaflosigkeit	701	24,25 (26,99)	29,27 (27,56)	366	25,23 (27,22)	27,08 (27,33)	2,43 [-0,99; 5,86]	0,164
Appetitverlust	701	8,27 (17,22)	24,01 (27,24)	366	8,83 (18,24)	18,88 (24,17)	5,44 [1,90; 8,99] 0,21 [0,07; 0,35]	0,003
Verstopfung	701	7,04 (17,12)	21,30 (26,90)	366	9,65 (18,90)	19,20 (27,36)	3,32 [-0,22; 6,85]	0,066
Diarrhö	701	5,33 (13,46)	9,16 (18,57)	366	4,92 (13,06)	6,80 (16,13)	2,63 [0,23; 5,03] 0,15 [0,01; 0,29]	0,032
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	695	8,11 (10,73)	32,17 (18,70)	361	7,95 (10,74)	30,40 (19,59)	1,60 [-0,83; 4,04]	0,196
Symptome im Brustbereich	695	18,67 (20,36)	8,82 (12,92)	361	18,47 (19,32)	8,50 (14,03)	-0,13 [-1,92; 1,65]	0,884
Symptome im Armbereich	695	10,52 (16,40)	10,57 (16,47)	361	10,03 (15,09)	11,58 (16,69)	-1,26 [-3,43; 0,92]	0,257
Belastung durch Haarausfall ^p	695	2,21 (10,95)	22,37 (32,86)	361	2,49 (12,54)	24,00 (33,22)	-1,96 [-6,38; 2,46]	0,384
EQ-5D								
VAS	707	81,10 (18,07)	72,76 (18,14)	369	82,60 (16,98)	74,99 (16,37)	-1,61 [-3,87; 0,64]	0,160

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo	
<i>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Adjuvante Phase</i>								
	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 24	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 24	MWD [95 %-KI] ^l SMWD [95%-KI] ^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	489	27,61 (20,20)	25,95 (22,00)	283	28,98 (22,45)	26,73 (22,40)	0,30 [-2,46; 3,05]	0,833
Übelkeit und Erbrechen	489	3,89 (9,99)	4,13 (10,65)	283	3,36 (9,80)	2,95 (8,74)	0,98 [-0,50; 2,46]	0,192
Schmerzen	489	20,86 (20,19)	18,73 (20,32)	283	24,85 (24,53)	20,15 (22,18)	0,41 [-2,43; 3,24]	0,778
Dyspnoe	489	11,45 (18,74)	11,56 (19,30)	283	13,07 (20,96)	12,72 (20,82)	-0,08 [-2,72; 2,57]	0,955
Schlaflosigkeit	489	28,15 (26,49)	25,45 (26,41)	283	29,56 (29,20)	25,44 (28,48)	1,06 [-2,62; 4,74]	0,571
Appetitverlust	489	10,09 (19,28)	7,66 (16,95)	283	8,95 (18,15)	5,49 (14,08)	1,95 [-0,34; 4,24]	0,096
Verstopfung	489	11,52 (21,16)	12,69 (21,75)	283	11,90 (21,28)	11,38 (21,16)	1,72 [-1,23; 4,67]	0,252
Diarrhö	489	5,39 (14,80)	6,08 (15,04)	283	4,36 (12,58)	4,55 (12,94)	1,48 [-0,69; 3,64]	0,182
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	487	16,37 (13,88)	15,71 (13,90)	282	15,99 (14,86)	14,36 (14,53)	0,94 [-0,77; 2,65]	0,280
Symptome im Brustbereich	487	22,23 (18,71)	16,84 (17,19)	282	23,02 (20,24)	16,70 (18,13)	0,29 [-2,05; 2,63]	0,808
Symptome im Armbereich	487	19,92 (19,55)	20,09 (20,86)	282	21,55 (20,47)	18,71 (19,21)	1,59 [-1,05; 4,24]	0,237
Belastung durch Haarausfall ⁿ	487	4,52 (18,58)	2,87 (13,72)	282	7,09 (22,95)	3,37 (15,97)	-0,09 [-2,20; 2,01]	0,929
EQ-5D								
VAS	495	78,43 (14,58)	80,58 (14,86)	285	78,79 (14,54)	81,20 (13,34)	-0,59 [-2,40; 1,23]	0,526
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Neoadjuvante Phase</i>								
	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 21	MWD [95 %-KI] ^l SMWD [95%-KI] ^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	701	77,08 (18,49)	66,79 (19,39)	366	78,96 (17,12)	68,26 (17,82)	-1,04 [-3,46; 1,38]	0,398
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	701	91,89 (12,80)	77,01 (18,99)	366	91,51 (13,13)	79,18 (17,13)	-2,85 [-5,11; -0,60]	0,013
Rollenfunktion	701	90,92 (18,36)	71,36 (26,74)	366	89,12 (19,83)	75,30 (24,86)	-0,17 [-0,30; -0,04]	0,002
Emotionale Funktion	701	76,14 (19,49)	74,61 (20,78)	366	75,20 (20,69)	74,95 (21,63)	-0,29 [-8,65; -1,92]	0,580
Kognitive Funktion	701	88,28 (17,73)	78,37 (21,70)	366	88,57 (18,02)	78,10 (23,73)	-0,21 [-0,35; -0,08]	0,967
Soziale Funktion	701	87,42 (20,00)	71,36 (25,97)	366	87,02 (20,66)	75,30 (24,16)	-0,69 [-3,13; 1,75]	0,009
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen								
Körperbild	695	90,84 (16,12)	68,51 (27,24)	361	90,88 (16,23)	68,84 (28,60)	-0,06 [-2,79; 2,68]	0,804
Sexuelle Aktivität	678	21,80 (24,13)	13,88 (19,89)	352	21,83 (25,24)	12,20 (18,90)	-4,26 [-7,43; -1,08]	0,387
Sexueller Genuss ^o	321	57,01 (28,26)	43,07 (25,94)	160	57,92 (32,05)	45,32 (26,71)	-0,18 [-0,32; -0,05]	0,801
Zukunftsperspektive	695	53,67 (31,34)	49,97 (31,67)	361	54,39 (31,62)	50,71 (32,48)	0,09 [-3,71; 3,90]	0,962

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab			Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo			Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Adjuvante Phase								
	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 24	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu Woche 24	MWD [95 %-KI] ^l SMWD [95%-KI] ^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus								
Globaler Gesundheitsstatus	489	73,82 (15,68)	76,26 (16,67)	283	73,14 (18,14)	76,24 (16,56)	-0,41 [-2,60; 1,77]	0,711
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	489	83,30 (15,32)	84,82 (15,67)	283	81,63 (16,61)	85,38 (15,03)	-1,57 [-3,36; 0,21]	0,084
Rollenfunktion	489	79,86 (21,75)	83,75 (20,54)	283	78,09 (23,04)	82,33 (21,95)	0,20 [-2,52; 2,92]	0,886
Emotionale Funktion	489	81,75 (17,72)	79,62 (19,64)	283	78,98 (20,81)	78,41 (20,44)	-0,60 [-2,99; 1,79]	0,621
Kognitive Funktion	489	82,38 (19,59)	80,78 (20,34)	283	81,98 (20,42)	80,32 (21,61)	0,47 [-2,00; 2,94]	0,708
Soziale Funktion	489	80,20 (22,59)	83,63 (22,78)	283	77,50 (26,30)	83,33 (22,40)	-1,04 [-4,03; 1,96]	0,497
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen								
Körperbild	487	75,56 (25,37)	81,05 (22,27)	282	75,06 (26,11)	78,04 (23,96)	1,48 [-1,18; 4,15]	0,275
Sexuelle Aktivität	479	16,98 (20,78)	20,28 (23,48)	279	16,61 (21,28)	21,16 (22,09)	-0,88 [-3,66; 1,90]	0,534
Sexueller Genuss ^o	178	44,38 (25,97)	48,56 (26,61)	104	47,12 (26,12)	44,73 (24,82)	4,15 [-0,94; 9,23]	0,110
Zukunftsperspektive	487	59,48 (29,26)	59,13 (30,34)	282	58,16 (31,92)	57,09 (32,13)	0,80 [-3,24; 4,84]	0,698
Nebenwirkungen								
Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{d,e} [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{d,e} [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	783 ^p	341 (43,6)	Nicht erreicht [86,4; -]	389 ^p	111 (28,5)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^q : 1,72 [1,38; 2,13]	< 0,001 ^h
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	783 ^p	645 (82,4)	9,1 [8,3; 10,1]	389 ^p	306 (78,7)	9,1 [8,1; 11,4]	HR ^q : 1,10 [0,96; 1,26]	0,185 ^h
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	783 ^p	234 (29,9)	Nicht erreicht [-; -]	389 ^p	60 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^q : 2,11 [1,59; 2,80]	< 0,001 ^h
a: Datenschnitt: 23. März 2021								
b: Interventionsarm: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen,								
c: Kontrollarm: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen								
d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten								
e: Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen								
f: Anzahl der Patienten: Intention-To-Treat Population								
g: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)								
h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)								
i: Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten								
j: Mantel-Haenszel-RR, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)								

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: KEYNOTE 522 ^a	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab	Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo	Pembrolizumab + Chemotherapie ^{b/} Pembrolizumab vs. Placebo + Chemotherapie ^{c/} Placebo
<p>k: Anzahl der Patienten in der Full-Analysis-Set Population mit verfügbaren Daten zum entsprechenden Zeitpunkt in der adjuvanten Phase</p> <p>l: Basierend auf einem Constrained Longitudinal Data Modell mit dem jeweiligen PRO-Score als Zielgröße und der Interaktion zwischen Behandlung und Zeitpunkt sowie den Stratifikationsmerkmalen Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich) als Kovariaten</p> <p>m: Die standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn das Konfidenzintervall für die Mittelwertsdifferenz die Null ausschließt</p> <p>n: Bei Patienten ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert</p> <p>o: Bei Patienten, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben.</p> <p>p: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population</p> <p>q: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate (Wald-Konfidenzintervall)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EORTC QLQ-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertsdifferenz; SMWD: Standardisierte MWD; Q3W: alle 3 Wochen; n: Patienten mit Ereignis; n. a.: nicht verfügbar/zutreffend; N: Anzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala, HR: Hazard Ratio, RR: Relatives Risiko</p>			

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Angabe „ja“ oder „nein“.</p>		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Einzelnen begründet sich der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pembrolizumab in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

Mortalität***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,51; 1,02]; $p = 0,065$) zwischen dem Interventions- und dem Kontrollarm. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 42 beträgt 89,2 % im Interventionsarm und 84,1 % im Kontrollarm.

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Morbidität***Ereignisfreies Überleben***

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,82]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

Pathologische Komplettremission

Für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Behandlung mit Pembrolizumab im Interventionsarm (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,02; 1,26]; $p = 0,016$).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt pathologische Komplettremission ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Für den Endpunkt pathologische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Komplettremission ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

Brusterhaltende Operationen

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen ist als niedrig zu bewerten.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operationen ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt EORTC QLQ-BR23 zeigt sich für die Symptomskalen des EORTC QLQ-BR23 in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

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

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder im globalen Gesundheitsstatus noch in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in keiner der beiden Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich in keiner der Funktionsskalen des EORTC QLQ-BR23 in keiner der Behandlungsphasen ein relevanter Behandlungseffekt.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab als **nicht belegt** anzusehen.

Nebenwirkungen*Unerwünschte Ereignisse*

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,72 [1,38; 2,13]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarmes.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) besteht kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse besteht ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,11 [1,59; 2,80]; $p < 0,001$) zuungunsten des Interventionsarmes.

Das bei Patienten in der Studie KEYNOTE 522 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab bei TNBC in der kurativen Situation stimmt in der Gesamtschau mit dem (bereits in der Fachinformation ausgewiesenen) Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die Nebenwirkungen sind in der klinischen Praxis gut beherrschbar.

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

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** von Pembrolizumab.

Gesamtfazit

Die im vorliegenden Dossier berichteten Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im ereignisfreien Überleben erreicht. Dies führt zu einer langfristigen und dauerhaften Krankheitsfreiheit. Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem recht jungen Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung. Unterstrichen wird dies durch den numerischen Vorteil im Gesamtüberleben.

Wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie zu erwarten, zeigen sich bei den Unerwünschten Ereignissen Effekte zuungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist und sich in der klinischen Praxis gut handhaben lässt. Zudem sind die Patienten in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patienten wägen die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und der langfristigen Prognose ab.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zu Lebensqualität und Krankheitssymptomatik ergaben sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Somit ist anzunehmen, dass die häufiger bzw. früher auftretenden Unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht beeinflussen.

Der ausgeprägten Wirksamkeit von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet steht ein zu bisherigen Erkenntnissen konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Erwartungsgemäß wird die Verminderung von Ereignissen, die das Ende der kurativen Therapiesituation markieren, zwar von einer höheren Rate von unerwünschten Ereignissen begleitet, jedoch wird die Vermeidung eines Übergangs von der kurativen in die palliative Situation als deutlich wichtiger angesehen und ist primäres Behandlungsziel bei der Behandlung des TNBC mit kurativer Intention. Zudem ergaben sich trotz häufiger bzw. früher auftretenden unerwünschten Ereignissen keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die Unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft werden sollte.

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

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

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

Die Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko, die für eine neoadjuvante Therapie in Frage kommen.

Die Patienten befinden sich in frühen Stadien der Erkrankung und weisen noch keine Metastasen auf (T1c, N1-2 oder T2-4a-c, N0-2, M0 nach der TNM-Klassifikation bzw. UICC-Stadien IIA-III B). Dies bedeutet, dass die Patienten heilbar sind und eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist.

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

Das TNBC ist gekennzeichnet durch einen aggressiven klinischen Verlauf und schlechte Überlebenschancen. Der TNBC-Subtyp betrifft ca. 10-20 % der Brustkrebspatienten. Trotz meist guten Ansprechens auf die systemische Therapie besteht eine schlechte Prognose für Patienten mit TNBC, da selbst in frühen Stadien eine hohe Rückfallrate in den ersten drei bis fünf Jahren auftritt.

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko ist eine Heilung grundsätzlich möglich. Die Therapie ist daher primär kurativ intendiert und der Übergang in eine palliative Erkrankung soll verhindert werden. Der Fokus der kurativen Therapie liegt in der operativen Entfernung des Tumors im Gesunden, wenn möglich brusterhaltend. Besteht bei Patienten die Indikation für eine systemische Chemotherapie, sollte diese gemäß Leitlinien und Empfehlung der AGO Kommission Mamma als neoadjuvante Therapie verabreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die therapeutischen Möglichkeiten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind begrenzt. Gemäß aktueller S3-Leitlinie und Empfehlung der AGO Kommission Mamma stellt die Chemotherapie (bevorzugt neoadjuvant) derzeit den Behandlungsstandard für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko dar. Es werden aktuell verschiedene Chemotherapieregime in der Neoadjuvanz empfohlen, die Basis bilden Anthrazyklin- und Taxan-haltige Regime, die sequenziell eingesetzt werden. Ein übliches Chemotherapieregime zur Behandlung des TNBC ist die Gabe von wöchentlich verabreichtem Taxan (z. B. Paclitaxel), gefolgt von einem Anthrazyklin (z. B. Doxorubicin oder Epirubicin) und Cyclophosphamid. Platinsalze wurden in mehreren randomisierten Studien zur neoadjuvanten Behandlung des TNBC untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Hinzunahme von Carboplatin zu Taxan- und Anthrazyklin-haltigen Therapien die pCR-Rate bei TNBC-Patienten unabhängig vom BRCA-Status deutlich steigerte (von ca. 30 %-40 % auf über 50 %). Die signifikante Verbesserung der pCR-Raten und die Verlängerung des Krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens rechtfertigt die Zugabe von Carboplatin zur Standard-Chemotherapie, insbesondere bei TNBC-Patienten, die ein Hochrisikokollektiv darstellen.

In der Zulassungsstudie KEYNOTE 522 konnte mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (Paclitaxel in Kombination mit Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid) als neoadjuvante Behandlung und dann fortgesetzt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach der Operation, bei Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko eine signifikante Verbesserung der pathologischen Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) und ein signifikanter Vorteil im ereignisfreien Überleben gezeigt werden. Zum Datenschnitt 23.03.2021 konnte für den Endpunkt Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) eine Steigerung der pCR von 55,6% im Kontrollarm auf 63,0% im Interventionsarm gezeigt werden (RR [95 %-KI]: 1,13 [1,02; 1,26]; p = 0,016). Für das ereignisfreie Überleben zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,82]; p < 0,001) zugunsten des Interventionsarms.

Mit der Kombination aus Pembrolizumab plus Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung und dann fortgesetzt als Monotherapie mit Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung steht erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko somit eine neue und wirksame immunonkologische Therapie zur Verfügung. Dies trägt insbesondere zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv bei und kann das Spektrum an derzeit limitierten Therapieoptionen erstmals um eine zielgerichtete Behandlung erweitern. Die Bedeutung dieser neuen Behandlungsoption spiegelt sich auch in dessen Aufnahme in verschiedene Leitlinien und Therapieempfehlungen wider.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko	2.438–2.518
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Beträchtlich	2.438–2.518
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko	Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin + Cyclophosphamid
		Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
		110.002,86 € ^b – 110.663,06 € ^c
		Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Epirubicin + Cyclophosphamid
		Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)
		109.484,02 € ^b – 110.144,22 € ^c

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
 b: Carboplatin: AUC 5 an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus
 c: Carboplatin: AUC 1,5 wöchentliche Gabe
 AUC: Area Under the Curve

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko	Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	11.305,67 € ^b – 11.965,87 € ^c
		Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Epirubicin + Cyclophosphamid		10.786,83 € ^b – 11.447,03 € ^c

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
 b: Carboplatin: AUC 5 an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus
 c: Carboplatin: AUC 1,5 wöchentliche Gabe
 AUC: Area Under the Curve

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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.

Bei Anwendung in Kombination sind die Fachinformationen (Summary of Product Characteristics, SmPC) der jeweiligen begleitenden Therapeutika zu berücksichtigen.

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.

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des TNBC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA[®] in Kombination mit Chemotherapie mit 8 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 4 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA[®] als Monotherapie mit 9 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 5 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA[®] in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA[®]-Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Die Behandlung mit KEYTRUDA[®] muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA[®] verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA[®] mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet werden. In der Fachinformation sind Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung von KEYTRUDA[®] bei immunvermittelten Nebenwirkungen aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender immunvermittelter Nebenwirkungen beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA[®] wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z.B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

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

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden. Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA[®] in jedem Mitgliedstaat und im weiteren Lebenszyklus des Arzneimittels muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen initial und bei jeder Aktualisierung den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien und der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA[®] vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA[®] voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA[®] behandelt werden, und deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen immunvermittelten Nebenwirkungen zu ermöglichen.