

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Pembrolizumab (Neubewertung nach Fristablauf:
Mammakarzinom, triple-negativ, hohes Rezidivrisiko,
neoadjuvante und adjuvante Therapie, Monotherapie oder
Kombination mit Chemotherapie)

Vom 20. März 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	16
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	28
3.	Bürokratiekostenermittlung	31
4.	Verfahrensablauf	31

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Pembrolizumab (Keytruda) (erstmalig) am 16. Juni 2022 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. Dezember 2022 wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2024 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Keytruda am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerFO am 22. August 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pembrolizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pembrolizumab (Keytruda) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.03.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach Operation:

Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von:

- Cyclophosphamid
- Docetaxel
- Doxorubicin

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Epirubicin
- Paclitaxel
- Carboplatin

gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die neoadjuvante Behandlung neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Doxorubicin, Epirubicin, und Vincristin zugelassen. Für die adjuvante Behandlung sind neben Pembrolizumab die Wirkstoffe Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel, Vincristin und Olaparib zugelassen.

zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht.

zu 3. Für das geplante Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA für Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Olaparib: Beschluss vom 16. Februar 2023

Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) – Methoden, welche von der Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen sind; in Kraft getreten am 20. März 2019:

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. In dem vorliegenden Verfahren ist keine schriftliche Äußerung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften oder der AkdÄ zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingegangen.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß aktueller Leitlinie² kann eine Chemotherapie, sofern indiziert, vor der Operation (neoadjuvant) oder nach dieser (adjuvant) durchgeführt werden. Dabei wird die neoadjuvante Behandlung bevorzugt empfohlen, sofern die gleiche systemische Chemotherapie sowohl adjuvant wie neoadjuvant in Betracht gezogen wird. Zur neoadjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms werden gemäß aktueller Leitlinie

² Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2021;39(13):1485-1505.

grundsätzlich dieselben Chemotherapiekombinationen wie zur adjuvanten Behandlung empfohlen.

Dementsprechend wird zur neoadjuvanten Behandlung laut aktueller Leitlinie eine Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie empfohlen. Diese kann sowohl sequentiell als auch kombiniert erfolgen. In Meta-Analysen wurde gezeigt, dass die Zugabe einer Taxan-basierten Chemotherapie zu einer Standard-Anthrazyklin-basierten Behandlung das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert. Bei Anthrazyklin-haltigen Chemotherapieprotokollen sollen kardiale Risiken in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

Die Wirkstoffe Paclitaxel, Cyclophosphamid und Docetaxel sind zwar für die adjuvante Therapie, jedoch nicht für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen, werden jedoch auch für die neoadjuvante Therapie empfohlen.

In Meta-Analysen wurde zudem gezeigt, dass die Zugabe von Carboplatin das Gesamtüberleben (overall survival, OS) sowie das krankheitsfreie Überleben (disease free survival, DFS) verbessert.³ Der Wirkstoff Carboplatin ist in dem vorliegenden Anwendungsgebiet weder für die adjuvante noch für die neoadjuvante Therapiesituation zugelassen. Entsprechend der vorliegenden Evidenz kommt Carboplatin als Therapieoption infrage. Der G-BA hat in seiner Sitzung am 19. Oktober 2023 beschlossen, die Expertengruppe Off-Label-Use nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label) mit der Bewertung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu Platinderivate bzw. Platinkomplexe (Cisplatin/Carboplatin) beim triple-negativen frühen Mammakarzinom zu beauftragen.

Entsprechend des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ist festzustellen, dass die zulassungsüberschreitende Anwendung der oben genannten Therapieoptionen Cyclophosphamid, Docetaxel, Paclitaxel und Carboplatin den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Daher ist es sachgerecht, die voranstehend genannten Arzneimittel in der zulassungsüberschreitenden Anwendung als zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 Nummer 2 AM-NutzenV zu bestimmen.

Sofern die Taxan- und Anthrazyklin-basierte Chemotherapie bereits in der neoadjuvanten Therapiesituation erfolgt ist, besteht nach den Leitlinien keine Empfehlung für eine weitergehende, regelhafte antineoplastische Therapie in der postoperativen, adjuvanten Therapiesituation.

In der Gesamtschau wird im vorliegenden Anwendungsgebiet eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Redaktioneller Hinweis: Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

³ Mason SRE, Willson ML, Egger SJ, Beith J, Dear RF, Goodwin A. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2023(9):Cd014805. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD014805.pub2>.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab wie folgt bewertet:

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

Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab Monotherapie (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Für Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie außer Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 vorgelegt, in der Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung gegenüber Placebo in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation Placebo zur adjuvanten Behandlung verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem, nicht metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (TNBC) mit hohem Rezidivrisiko, die keine vorherige Behandlung in diesem TNBC-Stadium erhalten hatten. Insgesamt wurden 1174 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) (N = 784) oder zu einer Behandlung mit Placebo + Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Placebo (adjuvant) (N = 390) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgröße (T1/T2 vs. T3/T4) und Carboplatin-Therapieschema (alle 3 Wochen vs. einmal wöchentlich).

Die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab als Monotherapie im Interventionsarm entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die neoadjuvante Behandlung mit der Chemotherapie erfolgte in beiden Studienarmen zunächst in 4 Zyklen à 3 Wochen mit Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von weiteren 4 Zyklen à 3 Wochen mit Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid.

Die derzeit noch laufende Studie KEYNOTE 522 wird an 177 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Co-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE 522 sind die pathologische Komplettremission (pCR) und das ereignisfreie Überleben (EFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UE).

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15. Dezember 2022 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten aus der Studie KEYNOTE 522 erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung relevant sein können.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie KEYNOTE 522 zum 7. Datenschnitt vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die geforderten Auswertungen vor, sodass die Befristungsaufgaben insgesamt als umgesetzt angesehen werden.

Limitation der Studie KEYNOTE 522

Die vorliegende Zulassung basiert auf der neoadjuvanten Kombinationstherapie von Pembrolizumab mit einer Chemotherapie. Die Chemotherapie wird hierbei nicht näher präzisiert und das zugelassene Anwendungsgebiet schränkt auch nicht auf die in der Studie KEYNOTE 522 eingesetzten Chemotherapeutika Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid ein.⁴

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier für die Nutzenbewertung die pivotale Studie KEYNOTE 522 vor, in der Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und einer Monotherapie mit Pembrolizumab (adjuvant) untersucht wird. Weitere Chemotherapie-Kombinationspartner werden in der Studie nicht untersucht.

Hinsichtlich der Möglichkeit der Kombination mit einer anderen Chemotherapie, als die in der Studie KEYNOTE 522 angewendete, führt die EMA im EPAR aus, dass es sich bei einem Anthrazyklin-basierten Regime gefolgt von einem Taxan-basierten Regime um die bevorzugte Therapie im Anwendungsgebiet handelt und der Einsatz von Carboplatin eine Behandlungsoption zur Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms sei. Mögliche weitere Chemotherapie-Kombinationspartner konkret für die Behandlung mit Pembrolizumab werden im EPAR jedoch nicht benannt.

⁴ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - EMEA/H/C/003820/II/0110; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von den klinischen Stellungnehmern ebenfalls dargelegt, dass es sich bei der in der Studie verwendeten Chemotherapiekombination um einen Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet handelt.

Somit wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung allein für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) Daten vorgelegt. Die Formulierung des Anwendungsgebiets schließt jedoch nicht aus, dass Pembrolizumab in Kombination mit weiteren Chemotherapieoptionen angewendet werden kann. Neben dem vom pharmazeutischen Unternehmer in der Studie angewendeten Anthrazyklin- und Taxan-basierten Chemotherapieregime werden in den Leitlinien weitere Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Chemotherapieregimes empfohlen.

Im Unterschied zur Fragestellung der Zulassung, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bewertet wird, ist für die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beurteilen, inwieweit in Bezug auf die vorliegenden patientenrelevanten therapeutischen Effekte eine Extrapolation auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner vorgenommen werden könnte.

Als Chemotherapie können auch Variationen im Behandlungsregime in Bezug auf die Chemotherapie in Betracht kommen. Hinsichtlich der Wirkung in Kombination mit Pembrolizumab bzw. mit Wirkstoffen aus der Klasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren wurde bislang nur eine bestimmte Auswahl an Chemotherapie-Kombinationspartnern in Phase 3-Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht (Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid).

Aus dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegen keine entsprechend aussagekräftigen Daten und auch keine Erkenntnisse nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Kenntnisse vor, die mit hinreichender Sicherheit annehmen lassen könnten, dass die vorliegenden Ergebnisse zu patientenrelevanten therapeutischen Effekten auf weitere Chemotherapie-Kombinationspartner übertragbar seien.

Dies führt in der vorliegenden Bewertung des G-BA im Ergebnis zu entsprechend unterschiedlichen Aussagen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zum einen für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant), und zum anderen für Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

Morbidität

Scheitern des kurativen Therapieansatzes (Ereignisrate und ereignisfreies Überleben)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt sowohl mit dem Endpunkt Ereignisrate als auch mit dem Endpunkt ereignisfreies Überleben betrachtet. Beide Auswertungen umfassen jeweils die folgenden Ereignisse:

- lokale Progression, die eine definitive Operation verhindert
- lokale Progression, die eine Operation verhindert
- positiver Resektionsrand bei der letzten Operation
- Lokalrezidiv
- Fernrezidiv
- Fernmetastasen
- zweiter primärer Tumor
- Tod unabhängig von der Ursache

Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist diese Operationalisierung geeignet ein Scheitern der potentiellen Heilung durch den kurativen Therapieansatz abzubilden.

Sowohl in der Ereignisrate als auch für das ereignisfreie Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In der Betrachtung beider Endpunkte wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) festgestellt.

Pathologische Komplettremission (pCR)

Der Endpunkt pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) ist einer der beiden co-primären Endpunkte in der Studie KEYNOTE 522 und wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten, bei denen keine invasiven Tumorzellen im Resektat aus der Brust und den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden.

Für den Endpunkt pathologische Komplettremission zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie (neoadjuvant) gefolgt von Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aus den Stellungnahmen der klinischen Experten in der Erstbewertung geht zwar hervor, dass im Falle einer pathologischen Komplettremission von einer sehr günstigen Langzeitprognose ausgegangen werden kann, jedoch gibt es bisher keine belastbaren Daten auf Studienebene, die zeigen, dass Unterschiede bezüglich der pCR-Rate zwischen den Studienarmen auch Unterschiede hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens zuverlässig vorhersagen. Insgesamt stellt die pCR derzeit keinen validen Surrogatendpunkt für

patientenrelevante Endpunkte dar. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier auch keine Nachweise für eine Validierung des Surrogatendpunkts vorgelegt.

Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend dargestellt.

Brusterhaltende Operation (BCS)

Der Endpunkt Brusterhaltende Operation (BCS) ist in der Studie KEYNOTE 522 definiert als Rate derjenigen Patienten, die brusterhaltend operiert werden konnten.

Für den Endpunkt Brusterhaltende Operation zeigt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik und Gesundheitszustand

In der Studie KEYNOTE 522 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde in der Studie KEYNOTE 522 mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala (VAS) erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 sowie für die VAS des EQ-5D vor. Die Auswertung erfolgte jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung.

Die Erhebungen zu den patientenberichteten Endpunkten wurden nach Studienprotokoll zu Beginn von Zyklus 1, 5 und 8 der neoadjuvanten Behandlungsphase und von Zyklus 1, 5 und 9 der adjuvanten Behandlungsphase durchgeführt, sofern bis dahin kein Therapieabbruch vorlag. Zusätzlich waren Erhebungen 12 Monate und 24 Monate nach Randomisierung im Rahmen des Long-term-Follow-up vorgesehen. In diesen traten Patientinnen und Patienten bei Therapieabbruch oder nach Komplettierung der adjuvanten Behandlung über. Eine Ausnahme stellte der Therapieabbruch wegen Progress oder Rezidivs dar, in diesem Fall erfolgte kein Übertritt in den Long-Term-Follow-up sondern die Beobachtung endete. Der Zeitraum direkt nach Abbruch der Behandlung wird somit in allen in die Auswertungen eingehenden Erhebungen nicht erfasst.

Zudem ergeben sich aus der Operationalisierung variable Zeiträume zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase in denen keine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte erfolgte. Der Zeitraum zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Behandlungsphase ist Bestandteil der Studie, daher sollten die Fragebögen kontinuierlich weiter erhoben werden. Ferner liegen keine Angaben hinsichtlich der Dauer des Zeitraums vor, und ob sich der Zeitraum zwischen den Studienarmen unterscheidet.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen somit insgesamt keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes vor. Hinsichtlich des Endpunkts Brusterhaltende Operation (BCS) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zum 7. Datenschnitt für die Skalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23 vor.

Die Auswertung erfolgte – wie oben für den Endpunkt Symptomatik dargelegt – jeweils über beide Behandlungsphasen der Studie KEYNOTE 522 (neoadjuvant und adjuvant) mittels eines cLDA-Modells (constrained Longitudinal Data Analysis) vom Beginn der Behandlung bis zum Long-Term-Follow-up 12 Monate nach Randomisierung.

Für den Endpunkt Lebensqualität liegen, wie bereits für den Endpunkt Symptomatik beschrieben, keine bewertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie KEYNOTE 522 trat im Interventionsarm bei 99,2 % und im Vergleichsarm bei 100 % der Patientinnen und Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen UE immunvermittelte SUE, immunvermittelte schwere UE, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SUE), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUE), Endokrine Erkrankungen (schwere UE), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE), Leber- und Gallenerkrankungen (schwere UE) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE und Abbruch wegen UE insgesamt ein Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko liegen Ergebnisse aus der noch laufenden, doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie KEYNOTE 522 zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab. Das Ausmaß der erzielten Verlängerung im Gesamtüberleben wird als eine relevante Verbesserung bewertet.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich bezüglich des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant).

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine bewertbaren Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) und im Detail bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen der relevanten Verbesserung in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass die Vorteile im Gesamtüberleben und hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegen und insgesamt eine relevante Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.

Für Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) wird im Vergleich zu einer Behandlung mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und beobachtendem Abwarten (adjuvant) in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie KEYNOTE 522 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KEYNOTE 522 wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Hinweis eingestuft.

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 15. Dezember 2022.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation bestimmt.

Da der Bewertung allein Daten aus der Studie KEYNOTE 522 für Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) vorliegen, jedoch nicht in Kombination mit einer anderen Chemotherapie, werden diesbezüglich getrennte Aussagen zum Zusatznutzen vorgenommen:

- a) Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin/Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)
- b) Pembrolizumab + andere Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + andere Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Zu Patientengruppe a)

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab.

In der Betrachtung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes, operationalisiert über die Ereignisrate und das ereignisfreie Überleben, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Patientinnen und Patienten, welche im Interventionsarm behandelt wurden.

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand sowie für die Kategorie Lebensqualität liegen keine bewertbaren Daten vor.

In der Gesamtbetrachtung stehen der relevanten Verbesserung in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Im Ergebnis wird für Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab + Doxorubicin/Epirubicin + Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

Zu Patientengruppe b)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

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

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheiten behaftet. So bestehen unter anderem Unsicherheiten aufgrund der unklaren Anzahl unberücksichtigter Patientinnen und Patienten mit beispielsweise neu auftretendem Lokalrezidiv sowie aufgrund einer möglichen Unterschätzung des Anteilswertes der Patientinnen und Patienten mit triple-negativem Mammakarzinom. Weiterhin liegen mittlerweile aktuellere Daten für die rohe Inzidenzrate des Mammakarzinoms vor.

In Ermangelung geeigneterer Daten und vor dem Hintergrund der dargestellten, auf eine tendenzielle Unterschätzung hinweisenden Aspekte, wird dem Beschluss eine Spanne, gebildet aus der Untergrenze der zugrunde gelegten Anzahl der Patientinnen und Patienten in dem Beschluss der Erstbewertung (Beschluss vom 15. Dezember 2022) und der Obergrenze der Angabe des pharmazeutischen Unternehmers in dem Dossier zur vorliegenden Bewertung für die GKV-Zielpopulation zugrunde gelegt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Patientenzahl näher an der oberen Grenze der Spanne zu erwarten ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Keytruda (Wirkstoff: Pembrolizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_de.pdf

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Das dargestellte Therapieschema entspricht dem in der Zulassungsstudie des betrachteten Anwendungsgebietes verwendeten Schema. Die entsprechenden Dosierungsangaben wurden aus der Fachinformation, Abschnitt 5.1, des pharmazeutischen Unternehmers entnommen.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße erwachsener Frauen gemäß der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,66 m, durchschnittliches Körpergewicht: 69,2 kg)⁵. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,77 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Für die Berechnung der AUC-Dosierungsangaben von Carboplatin wurden zusätzlich das mittlere Alter von Frauen in Deutschland von 46 Jahren⁶, ein Geschlechterfaktor von Frauen von 0,85 und eine mittlere Serumkreatininkonzentration von 0,75 mg/dl zugrunde gelegt⁷. Die

⁵ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, Frauen, ab 15 Jahren), <https://www.gbe-bund.de/>

⁶ Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung, Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland (1871-2021), <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/B19-Durchschnittsalter-Bevoelkerung-ab-1871.html>

⁷ DocCheck Flexikon – Serumkreatinin, URL: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin> [letzter Zugriff am: 05.02.2025]

Dosierung wurde unter Anwendung der Calvert-Gleichung bestimmt, wobei die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt wurde.

Chemotherapie-Komponente in der Kombination mit Pembrolizumab

Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie schränkt bezüglich der Chemotherapie-Komponente nicht ein. Diesbezüglich erläuternde Ausführungen sind in dem Bewertungsbericht (EPAR) der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) dargelegt.⁸

Somit kann eine Vielzahl an unterschiedlichen Chemotherapien und Behandlungsregimen in Bezug auf die Chemotherapie-Komponente in Betracht kommen. Daher werden die Therapiekosten für „Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als der in der Zulassungsstudie genannten“ als nicht bestimmbar angegeben.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Therapie:				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	8,0 oder 4,0	1	8,0 oder 4,0
<i>in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0

⁸ Keytruda - European Public Assessment Report (EPAR) - https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
<i>in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Epirubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Adjuvante Therapie:				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	9,0 oder 5,0	1	9,0 oder 5,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation				
Neoadjuvante Therapie:				
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder	4,0	1 oder	4,0 oder

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus		3	12,0
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	1,0
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Epirubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
<i>Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid⁹</i>				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Adjuvante Therapie:				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

⁹ Siehe Fachinformation von Docetaxel

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Therapie:				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	8,0 oder 4,0	1	8,0 oder 4,0
<i>in Kombination mit einer anderen als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie</i>				
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar			
Adjuvante Therapie:				
Pembrolizumab	1 x alle 21 Tage oder 1 x alle 42 Tage	9,0 oder 5,0	1	9,0 oder 5,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation				
Neoadjuvante Therapie:				
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Doxorubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines	4,0	1	4,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	21-Tage-Zyklus			
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>				
Paclitaxel	an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	3	12,0
Carboplatin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus oder an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1 oder 3	4,0 oder 12,0
Epirubicin	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
Cyclophosphamid	an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus	4,0	1	4,0
<i>Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid⁸</i>				
Doxorubicin	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Cyclophosphamid	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Docetaxel	1 x alle 21 Tage	6,0	3	18,0
Adjuvante Therapie:				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Neoadjuvante Therapie:					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	8,0 oder 4,0	16 x 100 mg
<i>in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 106,2 mg	106,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
<i>in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Epirubicin	90 mg /m ² = 159,3 mg	159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000-mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Adjuvante Therapie:					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	9,0 oder 5,0	18 x 100 mg oder 20 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation					
Neoadjuvante Therapie:					
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 106,2 mg	106,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Epirubicin	90 mg /m ² = 159,3 mg	159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg +	4,0	4 x 100 mg + 4 x 50 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 10 mg		4 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 069 mg	12,0	12 x 1 069 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid⁸</i>					
Doxorubicin	50 mg/m ² = 88,5 mg	88,5 mg	1 x 50 mg + 4 x 10 mg	18,0	18 x 50 mg + 72 x 10 mg
Cyclophosphamid	500 mg/m ² = 885 mg	885 mg	1 x 1 000 mg	18,0	18 x 1 000 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 132,75 mg	132,75 mg	1 x 140 mg	18,0	18 x 140 mg
Adjuvante Therapie:					
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich				

- b) Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit einer anderen Chemotherapie als Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Neoadjuvante Therapie:					
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	8,0 oder 4,0	16 x 100 mg
<i>in Kombination mit einer anderen als die in der Zulassungsstudie genannte Chemotherapie</i>					
andere Chemotherapie	nicht bestimmbar				
Adjuvante Therapie:					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pembrolizumab	200 mg oder 400 mg	200 mg oder 400 mg	2 x 100 mg oder 4 x 100 mg	9,0 oder 5,0	18 x 100 mg oder 20 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine individualisierte Taxan- und Anthrazyklin-basierte neoadjuvante Chemotherapie unter Auswahl von: Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Paclitaxel, Carboplatin gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation					
Neoadjuvante Therapie:					
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Doxorubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Doxorubicin	60 mg/m ² = 106,2 mg	106,2 mg	1 x 100 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 10 mg
Cyclophosphamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000-mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
<i>Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Epirubicin und Cyclophosphamid</i>					
Paclitaxel	80 mg/m ² = 141,6 mg	141,6 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Carboplatin	AUC 5 = 636,9 mg oder	636,9 mg oder	1 x 600 mg + 1 x 50 mg oder	4,0 oder	4 x 600 mg + 4 x 50 mg oder
	AUC 1,5 = 191,1 mg	191,1 mg	1 x 150 mg+ 1 x 50 mg	12,0	12 x 150 mg + 12 x 50 mg
Epirubicin	90 mg /m ² = 159,3 mg	159,3 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg + 1 x 10 mg	4,0	4 x 100 mg + 4 x 50 mg + 4 x 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Cyclophos- phamid	600 mg/m ² = 1 062 mg	1 062 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg	4,0	4 x 1 000 mg + 4 x 200 mg
<i>Docetaxel in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid⁸</i>					
Doxorubicin	50 mg/m ² = 88,5 mg	88,5 mg	1 x 50 mg + 4 x 10 mg	18,0	18 x 50 mg + 72 x 10 mg
Cyclophos- phamid	500 mg/m ² = 885 mg	885 mg	1 x 1 000 mg	18,0	18 x 1 000 mg
Docetaxel	75 mg/m ² = 132,75 mg	132,75 mg	1 x 140 mg	18,0	18 x 140 mg
Adjuvante Therapie:					
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Patientenpopulation a) und b)

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Pembrolizumab 100 mg	1 IFK	2 743,07 €	1,77 €	153,37 €	2 587,93 €
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Doxorubicin 100 mg ¹⁰	1 IFK	285,79 €	1,77 €	0,00 €	284,02 €
Doxorubicin 10 mg	1 IFK	40,32 €	1,77 €	2,29 €	36,26 €
Epirubicin 100 mg	1 ILO	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Epirubicin 50 mg	1 ILO	155,45 €	1,77 €	6,84 €	146,84 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,51 €	1,77 €	1,34 €	36,40 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	1,77 €	19,82 €	407,38 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Carboplatin 600 mg	1 IFK	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Carboplatin 150 mg	1 IFK	83,06 €	1,77 €	3,40 €	77,89 €
Carboplatin 50 mg	1 IFK	34,66 €	1,77 €	1,11 €	31,78 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Docetaxel 140 mg	1 IFK	719,33 €	1,77 €	33,60 €	683,96 €
Doxorubicin 100 mg ¹⁰	1 IFK	285,79 €	1,77 €	0,00 €	284,02 €
Doxorubicin 50 mg ¹⁰	1 IFK	151,26 €	1,77 €	11,07 €	138,42 €
Doxorubicin 10 mg ¹⁰	1 IFK	40,32 €	1,77 €	2,29 €	36,26 €
Epirubicin 100 mg	1 ILO	300,84 €	1,77 €	13,74 €	285,33 €
Epirubicin 50 mg	1 ILO	155,45 €	1,77 €	6,84 €	146,84 €
Epirubicin 10 mg	1 IFK	39,51 €	1,77 €	1,34 €	36,40 €
Paclitaxel 150 mg	1 IFK	428,97 €	1,77 €	19,82 €	407,38 €
Abkürzungen: DFL = IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung;					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da vorliegend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt wurde, kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

¹⁰ Festbetrag

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden daher vorliegend keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des

Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine

Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; neoadjuvante und adjuvante Therapie

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Pembrolizumab (Keytruda); Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 22. August 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. September 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pembrolizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 20. Dezember 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2025 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. März 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. März 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Februar 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2025 4. März 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. März 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 20. März 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken