

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: 30.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	17
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	21
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-7: Übersicht über die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte der Studie KEYNOTE 522	22
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

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
BCS	Breast Conserving Surgery (brusterhaltende Operation)
BRCA	BRCAst Cancer Susceptibility Gene
BTC	Biliary tract carcinoma (biliäres Karzinom)
BV	Brentuximab Vedotin
CPS	Combined Positive Score
CRC	Colorectal Carcinoma (Kolorektalkarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease Free Survival (krankheitsfreies Überleben)
dMMR	Deficient Mismatch Repair (Mismatch-Reparatur-Defizienz)
EC	Endometrial Carcinoma (Endometriumkarzinom)
EFS	Event Free Survival (ereignisfreies Überleben)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC QLQ-BR23	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast 23
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
ESMO	European Society for Medical Oncology (Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie)
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastro-oesophageal junction (gastroösophagealer Übergang)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
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 (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, zehnte Revision, deutsche Modifikation)
KI	Konfidenzintervall
LTFU	Long-Term Follow-up
mg	Milligramm
MSI-H	Microsatellite Instability - High (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n	Patient:innen mit Ereignis
N	Anzahl der Patient:innen
n. a.	Nicht verfügbar/zutreffend
Nab	Nanoparticle albumin-bound (Nanopartikel Albumin-gebunden)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSCLC	Non-small cell lung carcinoma (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
pCR	Pathological Complete Response (pathologische Komplettremission)
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PRO	Patient-Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PZN	Pharmazentralnummer
Q3W	Alle drei Wochen
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Fachinformation)
SMWD	Standardisierte MWD
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (triple-negativer Brustkrebs)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TPS	Tumor Proportion Score
UE	Unerwünschte Ereignisse
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
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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, I7477, 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, zehnte Revision, deutsche Modifikation; 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)	Datum der Zulassungserteilung
Melanom	
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. ^a	22.06.2022
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^b	22.06.2022
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	25.03.2024
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion und Platin-basierter Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt (hinsichtlich Selektionskriterien siehe Abschnitt 5.1).	12.10.2023
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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. ^c	27.01.2017
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. ^d	09.03.2021
Urothelkarzinom	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit Enfortumab Vedotin zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	29.08.2024
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	24.08.2017
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^e	06.07.2018
Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)	
KEYTRUDA [®] ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	14.11.2019

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	04.09.2018
Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC)	
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
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
Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)	
<p><i>Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC)</i></p> <p>KEYTRUDA® ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms. - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. <p><i>Nicht-kolorektale Karzinome</i></p> <p>KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	22.06.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
- nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. ^f	
Ösophaguskarzinom	
KEYTRUDA [®] ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1). ^g	23.11.2023
Triple-negatives Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, 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] \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	19.10.2021
Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, 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 \geq 1) bei Erwachsenen angezeigt.	25.04.2022

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt.	23.08.2023
KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).	23.11.2023
Biliäres Karzinom (biliary tract carcinoma, BTC)	
KEYTRUDA® ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden biliären Karzinoms bei Erwachsenen angezeigt.	11.12.2023
<p>Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>a: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 17.07.2015 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt.“</p> <p>b: Im Rahmen einer Zulassungserweiterung wurde die am 12.12.2018 zugelassene Indikation geändert. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“</p> <p>c: 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>d: 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>e: 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>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>f: Im Rahmen der formalen Aktualisierung der Zulassungserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wurde der Wortlaut angepasst. Die ursprünglich zugelassene Indikation (genehmigt am 25.04.2022) lautete: „KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <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.“ <p>Zeitgleich wurde das bereits am 21.01.2021 zugelassene Anwendungsgebiet zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms ebenfalls formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „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.“ Hintergrund dieser formalen Anpassungen war die Aufforderung des EMA-Rapporteurs nach Abschluss des Verfahrens zur Indikationserweiterung für Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), alle MSI-H/dMMR-positiven Erkrankungen unter einer Überschrift zusammenzufassen.</p> <p>g: Im Rahmen der Zulassungserweiterung für das HER2-negative Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs wurde die am 24.06.2021 zugelassene Indikation formal angepasst. Der ursprünglich zugelassene Text lautete: „KEYTRUDA® ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).“ Hintergrund der formalen Anpassung war die Vermeidung einer doppelten Nennung der Indikation HER2-negatives Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.</p> <p>5-FU: 5-Fluorouracil; ALK: Anaplastische Lymphom-Kinase; auto-SZT: Autologe Stammzelltransplantation; BTC: Biliäres Karzinom; BV: Brentuximab Vedotin; CPS: Combined Positive Score; CRC: Kolorektalkarzinom; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Endometriumkarzinom; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; GEJ: Gastroösophagealer Übergang; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; HL: Hodgkin-Lymphom; HNSCC: Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region; nab: Nanopartikel Albumin-gebunden; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand-1; RCC: Nierenzellkarzinom; TNBC: Triple-negatives Mammakarzinom; TPS: Tumor Proportion Score</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko	Patientengruppe a) und b) Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur neoadjuvanten Behandlung gefolgt von beobachtendem Abwarten nach Operation
<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 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

Ergebnis der G-BA-Beratung

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) hat im Vorfeld der Erstbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet am 28. Juni 2018 in der Geschäftsstelle des 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“. Im Beschluss und den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung wurde später konkretisiert, dass sich dies auf die zVT für die neoadjuvante Phase der Behandlung bezieht; für die adjuvante Behandlung nach der Operation wurde „Beobachtendes Abwarten“ als zVT benannt.

Der G-BA sieht für die Patient:innen entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie als indiziert an. Ist die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

indiziert, soll eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden. 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 ein Anthrazyklin enthält, wird auch vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet zur neoadjuvanten Behandlung des triple-negativen Brustkrebses (TNBC) als akzeptabler Komparator angesehen.

Patientengruppe a)

Gemäß der Vergabe des G-BA wählt MSD eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes, operationalisiert als Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid, als neoadjuvante Therapie sowie Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, in der adjuvanten Therapie als zVT. Dies wurde auch im Rahmen der Erstbewertung als geeignete Umsetzung der zVT in Patientengruppe a) akzeptiert.

Patientengruppe b)

Für die Ermittlung des Zusatznutzens in Patientengruppe b) liegt auf Seiten der Intervention keine relevante Studie vor. Somit ist keine Entscheidung hinsichtlich der zVT in dieser Patientengruppe notwendig.

Operationalisierung der zVT

Aufgrund des negativen Rezeptorstatus aller drei Rezeptoren (Östrogen, Progesteron, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 [HER2]) ist eine zielgerichtete Therapie, die sich gegen einen der drei Rezeptoren richtet, beim TNBC nicht möglich. Für den Großteil der Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko hat sich die neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von einer adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab mittlerweile in der Versorgung etabliert und wird auch durch die aktuellsten Leitlinien empfohlen. Ohne diese neue Therapieoption würde die neoadjuvante systemische Chemotherapie mit beobachtendem Abwarten in der Adjuvanz bei der kurativen Therapie des frühen TNBC weiterhin den Behandlungsstandard darstellen. Wie der G-BA in seiner finalen Niederschrift zum Beratungsantrag und auch in den Tragenden Gründen zur Beschlussfassung der Erstbewertung bestätigte, bilden Anthrazykline und Taxane, die sowohl simultan als auch sequenziell gegeben werden können, die Basis dieser Chemotherapie.

Die übliche neoadjuvante Standardchemotherapie für den TNBC ist die Gabe von wöchentlich verabreichtem Taxan (z. B. Paclitaxel), gefolgt von einem Anthrazyklin (z. B. Doxorubicin oder Epirubicin) und Cyclophosphamid. Die Zugabe von Carboplatin zählt zum Standard in der neoadjuvanten Chemotherapie, da diese die Wirksamkeit erhöht. In den direkt vergleichenden Studien GeParSixto und BrighTNess konnte die überlegene Wirksamkeit der Kombination von wöchentlich Paclitaxel mit Carboplatin anhand einer signifikanten Verbesserung in den patientenrelevanten Endpunkten Krankheitsfreies Überleben (Disease Free Survival, DFS) und Ereignisfreies Überleben (Event Free Survival, EFS) sowie einer numerischen Verlängerung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Gesamtüberlebens gezeigt werden. Carboplatin ist nicht für die (neo)adjuvante Therapie des TNBC zugelassen, stellt aber in der Therapie für TNBC-Patient:innen den Therapiestandard dar und erfüllt durch die vorhandene Evidenz für die Überlegenheit in relevanten Endpunkten die Voraussetzungen nach der AM-NutzenV, § 6 Abs. 2, gemäß denen der GBA als zVT ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen kann, wenn diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Daher wird eine platinhaltige Chemotherapie beim TNBC in der neoadjuvanten Indikation auch durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma empfohlen und Carboplatin bereits in vielen klinischen Studien als Teil der Standardtherapie verwendet.

Paclitaxel und Cyclophosphamid sind derzeit nur für die adjuvante Therapie zugelassen, werden in aktuellen Leitlinien aber ebenso für die neoadjuvante Therapie empfohlen und zählen in der klinischen Praxis zum Therapiestandard. So sprechen Leitlinien und die AGO Kommission Mamma die Empfehlung aus, dass – wenn eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist – vorzugsweise die neoadjuvante Therapie statt der adjuvanten Therapie mit denselben Komponenten durchzuführen sei.

Eine zusätzliche adjuvante Therapie wird nach der neoadjuvanten Anthrazyklin-Taxan-haltigen Chemotherapie nicht empfohlen. Somit stellt das beobachtende Abwarten, operationalisiert als Placebo, eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der adjuvanten Therapiesituation für das vorliegende Anwendungsgebiet dar.

Auf Basis der beim lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko eingesetzten Chemotherapien werden die gewählten Kombinationen aus Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie sowie Beobachtendes Abwarten als Vergleich in der adjuvanten Therapie als geeignete Komparatoren angesehen.

Der G-BA sah im Rahmen der Erstbewertung in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, Carboplatin und Paclitaxel als geeignete Komparatoren für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Wie im vorliegenden Dossier dargestellt, gibt es neben den Ausführungen der stellungnehmenden medizinischen Sachverständigen nunmehr auch Langzeitdaten aus den Studien BrighTNess und GeParSixto, die neue Evidenz liefern, welche die Überlegenheit des Studienkomparators hinsichtlich des Erreichens von DFS und EFS und auch einer numerischen Verlängerung des Gesamtüberlebens untermauert.

Gemäß § 6 Abs. 2 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung 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 die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Die bisherigen Stellungnahmen, die aktuellen Leitlinien und neue klinische Evidenz zeigen, dass der gewählte Studienkomparator nach wie vor auch als zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Er ist somit aus Sicht von MSD nach der Akzeptanz im Rahmen der Erstbewertung auch für die vorliegende erneute Bewertung nach Fristablauf weiterhin als geeignete Umsetzung der zVT anzuerkennen.

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)

Patientengruppe a)

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant) 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 Patient:innen wurden in einem Verhältnis 2 : 1 in einen der beiden 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

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 Datenschnitt vom 23. März 2021 zur Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunkte Pathologische Komplettremission (Pathological Complete Response, pCR), Brusterhaltende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Operation (Breast Conserving Surgery, BCS) und Unerwünschte Ereignisse (UE) herangezogen, da die Beobachtung für diese Endpunkte zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen war. Für alle anderen Endpunkte wird der letztverfügbare Datenschnitt vom 22. März 2024 herangezogen.

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								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^{d,e}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^{d,e}	Effektschätzer	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben	784 ^f	115 (14,7)	Nicht erreicht [-; -]	390 ^f	85 (21,8)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 0,66 [0,50; 0,87]	0,003 ^h
Morbidität								
	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^{d,e}	Patient:innen mit Ereignis		Mediane Ereignis- zeit ^{d,e}	Effektschätzer	
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]	[95 %-KI]	p-Wert
Ereignisfreies Überleben	784 ^f	159 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	390 ^f	114 (29,2)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 0,65 [0,51; 0,83]	< 0,001 ^h
Pathologische Komplettremission (ypT0/Tis ypN0) 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 Operation	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

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	
Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand								
	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu LTFU Jahr 1	N ^k	MW (SD) zu Baseline	MW (SD) zu LTFU Jahr 1	MWD [95 %- KI] ^l SMWD [95%-KI] ^m	p-Wert
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen								
Erschöpfung	701	19,04 (19,96)	26,59 (22,98)	367	19,38 (19,73)	25,55 (22,59)	0,74 [-2,38; 3,86]	0,642
Übelkeit und Erbrechen	701	2,78 (9,83)	4,57 (11,95)	367	3,09 (10,14)	3,91 (12,31)	0,73 [-1,04; 2,50]	0,418
Schmerzen	701	16,10 (20,09)	20,15 (22,79)	367	16,35 (18,70)	20,27 (22,25)	0,17 [-2,94; 3,29]	0,914
Dyspnoe	701	5,85 (14,77)	12,84 (21,93)	367	6,09 (16,04)	11,62 (19,92)	1,50 [-1,40; 4,39]	0,310
Schlaflosigkeit	701	24,25 (26,99)	25,67 (27,95)	367	25,43 (27,46)	27,15 (30,89)	-1,50 [-5,49; 2,48]	0,460
Appetitverlust	701	8,27 (17,22)	8,62 (19,60)	367	8,90 (18,26)	7,83 (17,85)	0,78 [-1,98; 3,53]	0,579
Verstopfung	701	7,04 (17,12)	12,64 (23,13)	367	9,63 (18,88)	10,73 (21,32)	2,22 [-0,84; 5,29]	0,155
Diarrhö	701	5,33 (13,46)	5,75 (15,49)	367	4,90 (13,04)	4,04 (12,69)	1,83 [-0,31; 3,97]	0,094
EORTC QLQ-BR23 Symptomskalen								
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	695	8,11 (10,73)	14,51 (14,00)	362	7,95 (10,72)	13,89 (15,50)	0,53 [-1,44; 2,50]	0,600
Symptome im Brustbereich	695	18,67 (20,36)	15,58 (17,92)	362	18,44 (19,30)	14,73 (19,23)	0,05 [-2,54; 2,64]	0,971
Symptome im Armbereich	695	10,52 (16,40)	17,67 (21,22)	362	10,01 (15,07)	15,93 (20,87)	1,36 [-1,47; 4,19]	0,345
Belastung durch Haarausfall ^p	695	2,21 (10,95)	3,78 (16,31)	362	2,49 (12,53)	4,94 (17,13)	-0,99 [-3,40; 1,42]	0,420
EQ-5D								
VAS	707	81,10 (18,07)	78,31 (16,78)	370	82,59 (16,96)	80,03 (16,35)	-0,86 [-3,17; 1,45]	0,466
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
	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)	74,27 (18,83)	367	78,93 (17,11)	76,23 (17,47)	-0,56 [-3,12; 1,99]	0,665
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen								
Körperliche Funktion	701	91,89 (12,80)	84,25 (17,87)	367	91,35 (13,46)	85,33 (18,51)	-1,26 [-3,65; 1,12]	0,300
Rollenfunktion	701	90,92 (18,36)	81,86 (24,57)	367	88,96 (20,02)	83,96 (25,04)	-2,23 [-5,70; 1,25]	0,209
Emotionale Funktion	701	76,14 (19,49)	78,64 (21,30)	367	75,20 (20,67)	77,90 (22,85)	1,63 [-1,28; 4,53]	0,272
Kognitive Funktion	701	88,28 (17,73)	81,23 (21,08)	367	88,60 (18,01)	81,69 (21,69)	0,02 [-2,80; 2,85]	0,988
Soziale Funktion	701	87,42 (20,00)	84,51 (23,69)	367	86,83 (20,96)	84,03 (24,50)	0,53 [-2,79; 3,86]	0,754
EORTC QLQ-BR23 Funktionsskalen								
Körperbild	695	90,84 (16,12)	80,27 (24,87)	362	90,81 (16,25)	80,83 (23,37)	0,30 [-2,98; 3,59]	0,856
Sexuelle Aktivität	678	21,80 (24,13)	20,45 (24,50)	353	21,77 (25,23)	20,67 (24,28)	0,13 [-2,90; 3,16]	0,932
Sexueller Genuss ^o	321	57,01 (28,26)	50,21 (25,72)	160	57,92 (32,05)	47,77 (27,73)	3,22 [-1,94; 8,39]	0,220
Zukunftsperspektive	695	53,67 (31,34)	59,62 (31,47)	362	54,33 (31,60)	61,09 (31,14)	-0,65 [-4,95; 3,65]	0,768

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	
Nebenwirkungen								
<i>Unerwünschte Ereignisse Gesamtraten</i>								
	N	Patient:innen mit Ereignis n (%)	Mediane Ereignis- zeit ^{d,e} [95 %-KI]	N	Patient:innen 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 [8,4; -]	389 ^p	111 (28,5)	Nicht erreicht [-; -]	HR ^g : 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 ^g : 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 ^g : 2,11 [1,59; 2,80]	< 0,001 ^h
<p>a: Datenschnitt: Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben und die patientenberichteten Endpunkte 22. März 2024, für die Endpunkte Pathologische Komplettremission, Brusterhaltende Operation und Unerwünschte Ereignisse 23. März 2021</p> <p>b: Interventionsarm: Pembrolizumab + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Pembrolizumab + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen,</p> <p>c: Kontrollarm: Placebo + Paclitaxel + Carboplatin x 4 Zyklen, gefolgt von Placebo + [Doxorubicin oder Epirubicin] + Cyclophosphamid x 4 Zyklen</p> <p>d: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode für zensierte Daten</p> <p>e: Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben: Mediane Ereigniszeit in Monaten; für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>f: Anzahl der Patient:innen: Intention-To-Treat-Population</p> <p>g: Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)</p> <p>h: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>i: Abwesenheit invasiver Tumorzellen in Brust und Lymphknoten</p> <p>j: Mantel-Haenszel-RR, stratifiziert nach Nodalstatus (positiv vs. negativ), Tumorgöße (T1/T2 vs. T3/T4) und Wahl von Carboplatin (Q3W vs. einmal wöchentlich)</p> <p>k: Anzahl der Patient:innen im Full-Analysis-Set für die Daten zu Baseline vorliegen</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), Tumorgöße (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 Mittelwertdifferenz die Null ausschließt</p> <p>n: Bei Patient:innen ohne Haarausfall wurde die Frage "Nur bei Haarausfall ausfüllen: Hat Sie der Haarausfall belastet?" imputiert</p> <p>o: Bei Patient:innen, die nicht sexuell aktiv waren, wurde auf das Item "Sexueller Genuss" keine Antwort gegeben</p> <p>p: Anzahl der Patient:innen: 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-BR23: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Breast 23; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall; LTFU: Long-Term Follow-up; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; n: Patient:innen mit Ereignis; n. a.: nicht verfügbar/zutreffend; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; Q3W: Alle drei Wochen; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMWD: Standardisierte MWD; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

Mortalität**Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,50; 0,87]; p = 0,003) der Behandlung mit Pembrolizumab. Die mediane

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate nach fünf Jahren beträgt 86,6 % im Interventionsarm und 81,7 % im Kontrollarm.

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

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab.

Morbidität***Ereignisfreies Überleben***

Für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,51; 0,83]; $p < 0,001$) der Behandlung mit Pembrolizumab. 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 wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht. 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 wird eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht. Für den Endpunkt Pathologische 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (in den Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Cancer Quality of Life Questionnaire – Cancer 30 [QLQ-C30] und des EORTC QLQ- Breast 23 [BR23]) sowie für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein 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 und des EORTC QLQ-BR23 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.

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 Interventionsarms.

Bei der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (Common Terminology Criteria for Adverse Events [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 Interventionsarms.

Das bei Patient:innen in der Studie KEYNOTE 522 beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab zur Behandlung von 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Patientengruppe b)

Für eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Patientengruppe b) liegen keine Daten vor.

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	Patientengruppe a) ja
		Patientengruppe b) nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Gesamtfazit

Patientengruppe a)

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 TNBC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen.

Unter einer Behandlung mit Pembrolizumab wird gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Verlängerung des ereignisfreien Überlebens erreicht. Dies führt zu einer langfristigen und dauerhaften Krankheitsfreiheit. Diese Verbesserung übersetzt sich in einen statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben. Durch die Behandlung mit Pembrolizumab verringert sich das Mortalitätsrisiko um ein Drittel. Dieser Vorteil ist in der vorliegenden kurativen Behandlungssituation bei einem jungen Patientenkollektiv von besonders großer Bedeutung.

Wie bei einer zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab zu einer Chemotherapie zu erwarten, zeigen sich bei den unerwünschten Ereignissen Effekte zu Ungunsten von Pembrolizumab. Jedoch ist festzuhalten, dass das Verträglichkeitsprofil von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet konsistent mit den bisherigen Erkenntnissen aus früheren Pembrolizumab-Studien ist und sich in der klinischen Praxis gut handhaben lässt. Zudem sind die Patient:innen in der kurativen Therapiesituation bereit, eine größere Belastung durch therapieassoziierte Nebenwirkungen hinzunehmen, um die Erfolgswahrscheinlichkeit der Therapie zu erhöhen. Die Patient:innen wägen gemeinsam mit ihrem Behandlungsteam die vorübergehende Belastung durch Therapien sorgfältig gegenüber der Chance auf Heilung und dem langfristigen Überlebensvorteil ab.

Bei den patientenberichteten Endpunkten zur gesundheitsbezogenen 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 Patient:innen, welche mit Pembrolizumab behandelt werden, nicht relevant beeinflussen.

Dem beträchtlichen Überlebensvorteil und der Vermeidung von Rezidiven steht ein, zu bisherigen Erkenntnissen, konsistentes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber. Zudem ergaben sich keine relevanten 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. Es besteht somit in der Gesamtschau ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Patientengruppe b)

Für eine Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in Patientengruppe b) liegen keine Daten vor. In dieser Population ist ein Zusatznutzen somit nicht belegt.

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 im Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung umfasst erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko.

Die Patient:innen befinden sich in frühen Stadien der Erkrankung und weisen noch keine Fernmetastasen auf (T1c, N1-2 oder T2-4, N0-2 nach der Tumor-Node-Metastasis [TNM]-Klassifikation). Dies bedeutet, dass 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)

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

Somit besteht bei Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die das Risiko für ein Rezidiv oder eine Metastasierung reduzieren. Hierbei ist zu beachten, dass im frühen Stadium eine Heilung grundsätzlich möglich ist und der Übergang in eine palliative Erkrankung verhindert werden soll. Der Fokus der kurativen Therapie liegt in der operativen Entfernung des Tumors im Gesunden, wenn möglich brusterhaltend.

Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) ist ein anti-PD-1-Antikörper, der seit dem 19. Mai 2022 in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen, zugelassen ist.

Die Zulassung basiert auf der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 522. In der Studie erhielten Patient:innen mit unbehandeltem, frühem TNBC eine neoadjuvante Therapie aus Pembrolizumab jeweils in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Epirubicin oder Doxorubicin plus Cyclophosphamid. Im Anschluss an die Operation folgte eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab als Monotherapie, die bis zu einem Jahr fortgesetzt wurde.

In den Endpunkten, die das Überleben inkludieren – EFS und Gesamtüberleben – zeigte sich eine signifikante Verlängerung durch die Therapie mit Pembrolizumab. Der positive Behandlungseffekt zeigte sich sowohl für das Gesamtüberleben als auch das EFS über alle Subgruppen hinweg konsistent und auch unabhängig von der PD-L1-Expression.

Im Fazit ist die Studie KEYNOTE 522 bislang die einzige Studie in der Immunonkologie beim frühen TNBC, die für das Regime mit Pembrolizumab für das Ereignisfreie Überleben und das Gesamtüberleben eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung gezeigt hat. Dies spiegelt sich auch in den neuesten Empfehlungen der AGO Kommission Mamma sowie in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wider. Pembrolizumab plus Chemotherapie wird basierend auf den Resultaten der Studie KEYNOTE 522 mit hoher Evidenz für die neoadjuvante und anschließende adjuvante Therapie des TNBC empfohlen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Patientengruppe a) und b) 2.247-2.608
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	a) Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid (neoadjuvant) und Pembrolizumab (adjuvant)	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.247-2.608 ^b
		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)	Zusatznutzen nicht belegt	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung b: Mangels geeigneter Schätzzahlen wird auf eine Aufteilung der Patientenzahlen auf die durch den G-BA benannten Patientengruppen verzichtet G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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	
Neoadjuvante Phase		
A	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Patientengruppe a) Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin + Cyclophosphamid 52.351,34 €–53.595,26 €
		Patientengruppe a) Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Epirubicin + Cyclophosphamid 52.934,42 €–54.178,34 €
		Patientengruppe b) Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + eine andere Chemotherapie Nicht bestimmbar ^b
Adjuvante Phase		
A	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Patientengruppe a) und b) Pembrolizumab (KEYTRUDA®) 47.550,60 €–52.294,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Im Beschluss zur Erstbewertung des vorliegenden Anwendungsgebietes definierte der G-BA zwei Patientengruppen a) und b). Patientengruppe a) umfasst die Therapien Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid. Für Patientengruppe b) wurden weder im Stellungnahmeverfahren noch im G-BA-Beschluss konkrete weitere adäquate Komparatoren oder mögliche Chemotherapie-Kombinationspartner benannt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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			
Neoadjuvante Phase				
A	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mamma-karzinom mit hohem Rezidivrisiko	Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid	a)	10.548,14 €– 11.392,06 €
		Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Epirubicin + Cyclophosphamid	a)	11.131,22 €–11.975,14 €
		Eine andere Chemotherapie	b)	Nicht bestimmbar ^b
Adjuvante Phase				
A	Erwachsene Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mamma-karzinom mit hohem Rezidivrisiko	Beobachtendes Abwarten	a) und b)	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Im Beschluss zur Erstbewertung des vorliegenden Anwendungsgebietes definierte der G-BA zwei Patientengruppen a) und b). Patientengruppe a) umfasst die Therapien Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid. Für Patientengruppe b) wurden weder im Stimmnahmeverfahren noch im G-BA-Beschluss konkrete weitere adäquate Komparatoren oder mögliche Chemotherapie-Kombinationspartner benannt</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>				

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® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

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.

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 (bzw. bis zur maximalen Therapiedauer, falls diese für eine Indikation angegeben wurde) 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.