

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 3 A

*Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des lokal
fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen
Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko*

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

Stand: 16.06.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	81
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	108
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	110
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Brustkrebses	18
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Brustkrebses nach UICC (8. Auflage, 2017).....	20
Tabelle 3-3: Kriterien zur Tumorgraduierung.....	21
Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Brustkrebses und Definition von Surrogatparametern	22
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für den Brustkrebs in Deutschland	29
Tabelle 3-6: Relative 5-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebs in Deutschland in Prozent, 2009-2018.....	31
Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs für Deutschland in den Jahren 2014-2018.....	32
Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre	34
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-10: Anteil des lokal rezidivierenden oder frühen Brustkrebses am Brustkrebs insgesamt in Deutschland.....	37
Tabelle 3-11: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland.....	38
Tabelle 3-12: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-18: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	77

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	80
Tabelle 3-23: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung	93
Tabelle 3-24: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	95
Tabelle 3-25: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®	98
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Prognose des frühen TNBC: Relatives Überleben bei M0 nach Subtypen.....	24
Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht für den Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland, 1999 bis 2018/2019 inkl. Prognose der Inzidenz bis 2022	30
Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Frauen mit Brustkrebs inklusive der in-situ Karzinome	30
Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungen (je 100.000) nach Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland, 2017–2018.....	31
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AC	Doxorubicin + Cyclophosphamid
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BRCA1/2	BRCA1/2 Cancer Susceptibility Gene 1/2
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease Free Survival (Krankheitsfreies Überleben)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMFS	Distant-metastasis-free Survival
dMMR	Deficient Mismatch Repair
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EC	Epirubicin + Cyclophosphamid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EFS	Event Free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogen Receptor (Östrogenrezeptor)
EU	Europäische Union
G	Grad
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBG	German Breast Group
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GVHD	Graft-versus-Host-Krankheit
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Humanes Immundefizienz-Virus)
HL	Hodgkin-Lymphom
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
IHC	Immunhistochemie
irAR	Immunvermittelte Nebenwirkungen
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
M	Metastasis (Metastase)
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MSI-H	High-Frequency Microsatellite Instability (hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität)
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Node (Lymphknoten)
n. v.	Nicht verfügbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1/PD-L2	Programmed Cell Death-Ligand 1/2
PgR	Progesteronrezeptor
pCR	Pathologische Komplettremission
p. o.	Peroral

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	Periodic Safety Update Reports (Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
q1w	Einmal wöchentlich
q3w	Alle drei Wochen
RFS	Recurrence-free Survival
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan (Risikomanagement-Plan)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T	Tumor (Primärtumor)
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Triple-negativer Brustkrebs)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal (oberer Normwert)
VOD	Veno occlusive disease (Lebervenenverschlusskrankheit)
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist in 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 (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet festgelegt: „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“ (2).

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

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ergebnis der G-BA-Beratung

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zum Thema zVT hat am 28. Juni 2018 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (G-BA-Beratungsanforderung 2018-B-062) (2). Für das geplante Anwendungsgebiet bestimmte der G-BA die zVT „Eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes“.

Der G-BA sieht für die Patienten entweder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie indiziert. Ist die gleiche postoperative, adjuvante Chemotherapie indiziert, soll eine neoadjuvante systemische Therapie bevorzugt werden (3-5). 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 (3-5). Ein sequentielles oder kombiniertes Chemotherapieschema, welches ein Taxan oder Anthrazyklin enthält, wird auch vom G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet zur neoadjuvanten Behandlung des triple-negativen Brustkrebses (TNBC) als akzeptabler Komparator angesehen (2).

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 vor der Operation sowie Beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, in der adjuvanten Therapie als zVT.

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 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko stellt die neoadjuvante systemische Chemotherapie derzeit den Behandlungsstandard dar (3-5). In der kurativen Therapie des TNBC hat sich die neoadjuvante Therapie als Standard etabliert. Wie der G-BA in seiner finalen Niederschrift zum Beratungsantrag bestätigte, bilden Anthrazykline und Taxane, die sowohl simultan als auch sequenziell gegeben werden können, die Basis dieser Chemotherapie (2-6).

Eine übliche neoadjuvante Standardtherapie für den TNBC ist die Gabe von wöchentlich verabreichtem Taxan (z. B. Paclitaxel), gefolgt von einem Anthrazyklin (z. B. Doxorubicin oder Epirubicin) und Cyclophosphamid. Beim TNBC zählt auch die Zugabe von Carboplatin zum Standard in der neoadjuvanten Chemotherapie, da diese die Wirksamkeit erhöht, sowohl im Hinblick auf die pathologische Komplettremission (pCR) als auch für Endpunkte, die das Überleben inkludieren (Ereignisfreies Überleben [EFS], Krankheitsfreies Überleben [DFS]) (4, 5, 7-12). Carboplatin ist aktuell noch nicht für die (neo)adjuvante Therapie des TNBC zugelassen, besitzt aber in der Therapie für TNBC-Patienten einen hohen Stellenwert.

Daher wird eine platinhaltige Chemotherapie beim TNBC in der neoadjuvanten Indikation auch durch die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma empfohlen (4, 5) und Carboplatin bereits in vielen klinischen Studien als Teil der Standardtherapie verwendet (7, 11, 13-15). Da mit einer höheren Dosierung von Area Under the Curve (AUC) 6 alle drei Wochen (q3w) bzw. einer wöchentlichen Dosierung (q1w) von AUC 2 höhere Toxizitäten für die Patienten einhergehen, wird häufig die reduzierte Dosierung von AUC 5 q3w bzw. die wöchentliche Gabe mit AUC 1,5 verwendet (7, 11, 13, 15).

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 (3-6). So sprechen Leitlinien und die AGO Kommission Mamma die Empfehlung aus, dass – wenn eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist – vorzugsweise eine neoadjuvante Therapie mit denselben Komponenten durchgeführt werden sollte (3-5). Für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel liegen heterogene Angaben zur Dosierung zwischen der Fachinformation und den Leitlinien vor (16). In der Fachinformation von Paclitaxel wird für eine adjuvante Kombinationstherapie eine Dosierung von 175 mg/m^2 q3w empfohlen. Im klinischen Alltag und den nationalen und internationalen Leitlinien und Empfehlungen wird dagegen die in der KEYNOTE 522 verwendete dosisdichte, wöchentliche Gabe mit 80 mg/m^2 gegenüber der 3-wöchentlichen Dosierung bevorzugt (4, 5, 7, 10-13, 17), da mit dieser ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden kann und die wöchentliche Verabreichung Taxan-haltiger Regime mit deutlich geringeren Toxizitäten einhergeht. Die AGO Kommission Mamma empfiehlt diese Paclitaxel-Dosierung auch für die Kombination mit Pembrolizumab und Carboplatin als neoadjuvantes Therapieregime (4, 5).

Gemäß den Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie kann eine indizierte systemische Chemotherapie entweder neoadjuvant oder adjuvant durchgeführt werden. Beide Verfahren sind zwar hinsichtlich des Gesamtüberlebens gleichwertig, jedoch kann die neoadjuvante Therapie zu einer höheren Rate an brusterhaltenden Therapien führen. Somit wird empfohlen vorrangig die Chemotherapie in der neoadjuvanten Situation anzuwenden, die dabei sowohl ein Anthrazyklin als auch ein Taxan beinhalten soll. Eine zusätzliche adjuvante Therapie wird nach der neoadjuvanten Anthrazyklin-Taxan-haltigen Chemotherapie nicht empfohlen (3). Somit stellt das Beobachtende Abwarten, operationalisiert als Placebo, eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der adjuvanten Therapiesituation für das vorliegende Anwendungsgebiet dar.

Den Stellenwert eines platin-basierten neoadjuvanten Chemotherapieregimes im deutschen Versorgungskontext belegt eine Erhebung der MMF GmbH zur Therapie des Brustkrebses in Deutschland 2021. So zeigt die Auswertung von 161 Patienten mit frühem TNBC, die mit einer neoadjuvanten Chemotherapie behandelt wurden, dass bei 112 Patienten (69,6 %) ein Chemotherapieregime, bestehend aus Taxan, Platin, Anthrazyklin und Cyclophosphamid, zum Einsatz kam (18).

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.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der finalen Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch vom 28. Juni 2018 (2), auf Fachinformationen (www.fachinfo.de), auf Therapieempfehlungen der aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien sowie der AGO Kommission Mamma und der Hauptauswertung der MMF GmbH für 2021 (3-6, 17, 18). Die relevanten Leitlinien wurden mittels einer orientierenden Recherche auf den Internetseiten von einschlägigen Fachgesellschaften identifiziert. Darüber hinaus wurden Publikationen zu aussagekräftigen Studien und Übersichtsarbeiten ausgewählter Therapieregime beim TNBC berücksichtigt.

Methodik der Erhebung zur Therapie des Brustkrebses in Deutschland 2021, MMF GmbH

Die einmal bis zweimal jährlich durchgeführte Erhebung von Patientenfällen dient der aktuellen und repräsentativen Abbildung der Versorgungsrealität und Behandlung von Brustkrebspatienten im frühen und metastasierten Stadium in Deutschland. Die Dokumentation umfasst die wesentlichen Parameter der Diagnose sowie die Historie der systemischen Therapie bis zur aktuellen Therapielinie. Die relevante Zielgruppe setzt sich aus Gynäkologen und Onkologen aus Kliniken und dem niedergelassenen Bereich zusammen. Im 2-jährlichen Turnus wird der Hauptbefragung eine Analyse der aktuellen Versorgungsstruktur von Brustkrebspatienten in Deutschland vorgeschaltet (Verteilung der Patienten auf Facharztbereiche und Versorgungsstufen, sowie Anteile an behandelten Patienten in bestimmten Therapielinien). Diese Analyse ermöglicht eine repräsentative Aussteuerung der Stichprobe der Hauptehebung.

Die Erhebungswelle Herbst 2021 gliederte sich in vier Teilsegmente mit einer erzielten Stichprobengrößen von über 1.600 Patienten (früher Brustkrebs, HER2-positiv; früher Brustkrebs, HER2-negativ; metastasierter Brustkrebs, HER2-positiv und metastasierter Brustkrebs, HER2-negativ). Die auswertbaren Fälle wurden von insgesamt 163 Zentren dokumentiert. Die Dokumentationsunterlagen standen den teilnehmenden Zentren im Zeitraum von Anfang November bis Mitte Dezember 2021 als elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) zur Verfügung.

Die Einschlusskriterien für Patienten mit frühem Brustkrebs waren wie folgt definiert: Das Therapieregime der Primärtherapie beinhaltet mindestens eine der folgenden Komponenten: eine Chemotherapie, eine zielgerichtete Therapie (HER2) – außer Osteoprotektion, eine immunonkologische Therapie. Einzelne Komponenten des Regimes dürfen schon vor dem Erhebungsmonat Oktober 2021 abgeschlossen worden sein, sofern nicht die Primärtherapie insgesamt beendet wurde. Für das Kollektiv an HER2-negativen Karzinomen gilt, dass die Primärdiagnose maximal 6 Monate zurück liegt (Diagnosedatum im Mai 2021 oder später). Nicht einschussfähig sind Patienten, die sich aktuell in einer klinischen Studie (Phase I-III) befinden.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-062: Pembrolizumab zur neoadjuvanten Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms. Stand: 14. September. 2018.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLl_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
4. Ditsch N, Wöckel A, Untch M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer (EBC): Update 2022. Breast Care. 2022.
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 17.05.2022]
7. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):747-56.
8. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). Journal of Clinical Oncology. 2015;33(1):13-21.
9. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2017;3(10):1378-85.
10. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(4):497-509.

11. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2341-7.
12. Shepherd JH, Ballman K, Polley MC, Campbell JD, Fan C, Selitsky S, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1323-34.
13. Loibl S, Rastogi P, Seiler S, Jackisch C, Lucas P, Denkert C, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab/Placebo in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab/Placebo (GeparDouze). 2020.
14. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-21.
15. Schneeweiss A, Michel LL, Mobus V, Tesch H, Klare P, Hahnen E, et al. Survival analysis of the randomised phase III GeparOcto trial comparing neoadjuvant chemotherapy of intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for patients with high-risk early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2022;160:100-11.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 860. Atezolizumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 2.2022. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 21.04.2022]
18. MMF GmbH. Erhebung zur Therapie des Mammakarzinoms in Deutschland 2021 – Hauptauswertung. 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Allgemeiner Überblick zum Brustkrebs

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

Das Lebenszeitrisko der Frauen liegt in Deutschland bei 12,4 %, d. h. etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Zudem gehört die Brustkrebserkrankung bei Frauen trotz der verbesserten Frühdiagnostik und dem Fortschritt in den Therapieoptionen zu den häufigsten Krebssterbefällen in Deutschland; vor dem Bronchialkarzinom, Kolonkarzinom, Pankreaskarzinom und Ovarialkarzinom. Männer erkranken mit ca. 1 % selten an Brustkrebs. Mit einem Lebenszeitrisko von 0,1 % sind somit 1 von 740 Männern im Laufe ihres Lebens von Brustkrebs betroffen (2).

Rund 30 % aller Frauen mit Brustkrebs in Deutschland weisen eine familiäre Prädisposition auf. Bei 25 % dieser Frauen kann eine Keimbahnmutation in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogenen BReast CAncer Susceptibility Gene 1/2 (BRCA1 oder BRCA2) nachgewiesen werden. Generell haben Mutationsträgerinnen ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs zu erkranken (3).

Häufigkeit, Krankheitsverlauf und Prognose des Brustkrebses

Nach der aktuellen Analyse des Robert Koch-Instituts (RKI) für die Jahre 2017/2018 ist Brustkrebs mit ca. 30,0 % die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Eine von sechs betroffenen Frauen erkrankt vor dem 50. Lebensjahr. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Brustkrebs beträgt bei Frauen 88 % (86-89 %) und bei Männern 84 %. Die Anzahl an Neuerkrankungen wird für das Jahr 2022 auf 66.800 Frauen und 770 Männer geschätzt (2).

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

In den frühen Stadien und bei lokal fortgeschrittenen Tumoren wird eine Kuration angestrebt. In der Behandlung kommen Operation, Bestrahlung und neoadjuvante/adjuvante Therapie zum Einsatz. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt in den frühen Stadien 90-100 % (4, 5).

Lokal fortgeschrittener Brustkrebs stellt das am weitesten fortgeschrittene Stadium des Brustkrebses dar, das potentiell noch kurativ ist (6), jedoch ist das Rezidivrisiko gegenüber früheren Stadien deutlich erhöht. Hier spielen vor allem die lokale Ausbreitung, der Befall regionaler Lymphknoten und die Biologie der Erkrankung eine entscheidende Rolle. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 75-95 % (2). Die Inzidenzrate der lokoregionären Rezidive liegt bei 5-10 % innerhalb von 10 Jahren nach Operation und Bestrahlung. Nach Auftreten eines Rezidivs beträgt die mediane 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 45-79 % (3, 4, 7).

Ein Rezidiv mit Übergang in das metastasierte Stadium tritt, trotz effektiver Primärtherapie und therapeutischen Fortschritten, innerhalb von drei bis fünf Jahren nach der Diagnose bei ca. 25-30 % der Patienten auf (5, 8, 9). Nach Auftreten eines Rezidivs beträgt die mediane 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 45-79 % (3, 4).

Aufgrund des fortgeschrittenen, metastasierten (und inoperablen) Tumorstadiums ist in diesen Fällen nur noch eine palliative Therapie möglich (3, 4).

Klinisches Bild und Symptome des frühen Brustkrebses

Das klinische Bild des Brustkrebses im Frühstadium umfasst lokale Symptome wie tastbare Knoten und vergrößerte Lymphknoten in Axilla oder Supraklavikularregion, Hautveränderungen oberhalb des Tumors (einschließlich der sogenannten Orangenhaut), Einziehung der Haut, Veränderung der Kontur, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille sowie Rötungen und Überwärmung bei inflammatorischem Brustkrebs (4, 10). Beschwerden oder Schmerzen treten in frühen Stadien in der Regel nicht auf (4).

Klassifikation und Stadieneinteilung des Brustkrebses

Grundsätzlich ist die lokoregional begrenzte Primärerkrankung von der rezidierten und metastasierten Erkrankung abzugrenzen. Beim frühen Brustkrebs steht die kurative Zielsetzung der Primärtherapie im Vordergrund. Diese umfasst Operation, Bestrahlung sowie die neoadjuvante und/oder adjuvante Therapie. Im fortgeschrittenen Stadium (inoperabel bzw. Vorliegen von Metastasen) besteht für die Patienten keine Aussicht mehr auf Heilung. Die Therapieintention ist palliativ (3, 4).

TNM-Klassifikation

Die Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation ist ein standardisiertes Einteilungssystem des Schweregrades einer Tumorerkrankung (Tabelle 3-1). Es werden die Ausdehnung/Infiltrationstiefe des Primärtumors (T), der regionäre Lymphknotenbefall (N) und

Metastasen (M) begutachtet. Die TNM-Klassifikation ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapieentscheidung und Prognose der Tumorerkrankung (11, 12).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Brustkrebses

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

Klassifikation	Definition	
	N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
	N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna	
	N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M	Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen	
cM0(i+)	Keine Fernmetastasen in Anwesenheit von Tumorzellen/-reste $\leq 0,2$ mm z. B. im Blut nachweisbar ohne Symptomatik	
M1	Fernmetastasen $> 0,2$ mm nachweisbar	
pTNM	Wie TNM-Klassifikation postoperativ/nach pathologischer Untersuchung	
yTNM	Wie TNM-Klassifikation nach Behandlung	
a: Tis (LCIS): Eine benigne Tumorentität, die mit einem malignen Tumorrisiko assoziiert wird, aber nicht zur Metastasierung fähig ist; das LCIS wurde deshalb aus der aktuellen AJCC TNM-Klassifikation entfernt. AJCC: American Joint Committee on Cancer; DCIS: Duktales Carcinoma in situ, LCIS: Lobuläres Carcinoma in situ; M: Metastasis; mm: Millimeter; N: Node; T: Tumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis Quelle: (11)		

Stadieneinteilung des Brustkrebses nach UICC

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

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Brustkrebses nach UICC (8. Auflage, 2017)

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (inkl. T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^a	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1 ^a	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1 (inkl. T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1

a: T0 und T1 Tumoren mit Lymphknotenmikrometastasen wurden von Stadium IIA ausgeschlossen und als Stadium IB klassifiziert.
M: Metastasis; N: Node; T: Tumor; T1: Tumor ≤ 20 mm in größter Ausdehnung; T1mi: Tumor ≤ 1 mm in größter Ausdehnung
Quellen: (3, 11)

Histologische Klassifikation des Brustkrebses

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

Generell sollte ebenfalls das histologische Grading nach der Graduierung von Elston und Ellis angegeben werden (Grad [G] 1, G2 oder G3) (Tabelle 3-3) (13). Dieses beschreibt die Differenzierung des Tumorgewebes und dient als prognostischer Faktor (3, 13).

Tabelle 3-3: Kriterien zur Tumorgraduierung

Summenscore ^a	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3-5	Gering	G1	Gut differenziert
6-7	Mäßig	G2	Mäßig differenziert
8-9	Hoch	G3	Schlecht differenziert
a: Umfasst die Bereiche Tubulusausbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate G: Grad Quelle: (13)			

Molekulare Klassifikation des Brustkrebses

Brustkrebs ist eine heterogene Tumorentität mit einer diversen histologischen Einteilung. Neben der histologischen Klassifikation und den verschiedenen Tumorstadien wurden erstmals im Jahr 2000 von Perou et al. die intrinsischen Subtypen anhand von Genexpressionsanalysen beschrieben: Luminal-A und -B Karzinome sowie HER2-positive und Basal-ähnliche Karzinome (14). Die Basal-like Karzinome zeigen eine weitgehende Überschneidung mit dem TNBC (siehe auch Tabelle 3-4) (4).

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

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

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition (Approximation mit Surrogatparametern)	Anmerkungen
Luminal A		• ER- und PgR-positiv • HER2-negativ • Ki67 niedrig	„luminal A-like“
Luminal B	HER2-negativ	• ER-positiv und eines der folgenden Kriterien ◦ PgR-negativ ◦ Ki67 hoch	„luminal B-like“ HER2-negativ
	HER2-positiv	• ER-positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki67 niedrig oder hoch	„luminal B-like“ HER2-positiv
HER2-positiv		• HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER- und PgR-negativ	
Basal-like		• ER- und PgR-negativ • HER2-negativ	weitgehende Überlappung mit dem triple-negativen Karzinom
ER: Östrogenrezeptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; PgR: Progesteronrezeptor Quelle: (4)			

Unter frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko werden gemäß Leitlinien alle Patienten der Stadien T2–3, N0–1, M0 zusammengefasst. Bei ihnen beträgt die Tumorgöße > 2 cm (T2) (15). Da das TNBC insgesamt als Hochrisiko-Erkrankung angesehen wird, werden im vorliegenden Anwendungsgebiet auch Tumoren des Stadiums T1c, N1-2, M0 eingeschlossen. Diese Patienten weisen im Vergleich mit anderen Subtypen des Mamakarzinoms ein erhöhtes Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv auf (15), welches zugleich mit einer geringeren relativen Gesamtüberlebensrate einhergeht (5, 16).

Der lokal fortgeschrittene Brustkrebs umfasst nach TNM-Klassifikation Tumoren, die als T2-3, N2 oder N3, M0 oder T4a–c, alle N, M0 klassifiziert wurden. Diese sehr breit gefasste Population besitzt ebenfalls eine schlechte Prognose (5).

Der entzündliche Brustkrebs (T4d, alle N, M0) wird als eigenes klinisch-pathologisches Krankheitsbild gesehen, bei dem eine tumorassoziierte Entzündung zumindest bei einem Teil der Haut mit den klassischen Entzündungszeichen vorliegt. Häufig zeigen diese Tumoren eine Tendenz zur frühen Fernmetastasierung, oft ist hiervon das zentrale Nervensystem betroffen. Diese Patienten haben trotz multimodaler Behandlungsoptionen die schlechteste Prognose mit einem krankheitsfreien Überleben von unter 2,5 Jahren und einem medianen Gesamtüberleben von weniger als vier Jahren (17-19).

In den nachfolgenden Abschnitten liegt der Schwerpunkt (im Hinblick auf die Zielpopulation) auf der Beschreibung des lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC.

Klinische Bedeutung des TNBC im Frühstadium

Unter dem Begriff TNBC werden Tumoren mit negativem Hormonrezeptor- und HER2-Status subsummiert. Der TNBC stellt eine histomorphologisch und molekulargenetisch heterogene Gruppe dar und macht unter den jährlichen Neudiagnosen ca. 10-20 % aller Brustkrebserkrankungen aus (9). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt beim TNBC mit 53,0 Jahren deutlich unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 57,7 Jahren bei anderen Brustkrebserkrankungen (20). Häufiger sind auch jüngere, prämenopausale Frauen betroffen, was auf eine genetische Prädisposition hindeutet. Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Subtypen zeigt sich bei Frauen mit TNBC eine höhere Prävalenz von BRCA-Mutationen, ca. 11 % tragen Keimbahnmutationen in den BRCA1- oder BRCA2-Genen (21).

Ethnische Einflüsse spielen beim TNBC auch eine Rolle. So zeigte sich die höchste Inzidenz an TNBC bei Afroamerikanern (23,7 %) und Patienten mit hispanischer Abstammung (14,8 %), während der Anteil an TNBC bei Kaukasiern deutlich niedriger ist (11 %) (22).

Im Vergleich zu anderen Brustkrebs-Subtypen ist die Prognose für Patienten mit TNBC nach wie vor schlecht. TNBC-Tumoren sind im Allgemeinen größer, zeigen ein höheres Grading und häufiger bei Diagnosestellung bereits eine Beteiligung der Lymphknoten. Die aggressive Tumorbilogie des TNBC ist insbesondere durch ein erhöhtes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko gekennzeichnet, das Rückfallrisiko ist in den ersten zwei bis drei Jahren am höchsten (9). Die Inzidenzrate der lokoregionären Rezidive liegt bei 5-10 % innerhalb von 10 Jahren nach Operation und Bestrahlung (3, 4, 7). Trotz höherer Ansprechraten auf eine neoadjuvante Chemotherapie haben TNBC-Patienten ein höheres Risiko für Fernrezidive, mit einer hohen Inzidenz für prognostisch ungünstige Viszeral- und ZNS-Metastasen (9). Etwa 25-30 % der Patienten im Frühstadium entwickeln innerhalb von drei bis fünf Jahren nach der Diagnose eine metastasierende Erkrankung (8). Die ungünstige Prognose der Patienten mit TNBC zeigt sich auch in einem deutlich schlechteren Gesamtüberleben im Vergleich zu anderen Brustkrebserkrankungen (siehe Abbildung 1) (16, 23). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC liegt bei ca. 80 % (siehe Abbildung 1) (16).

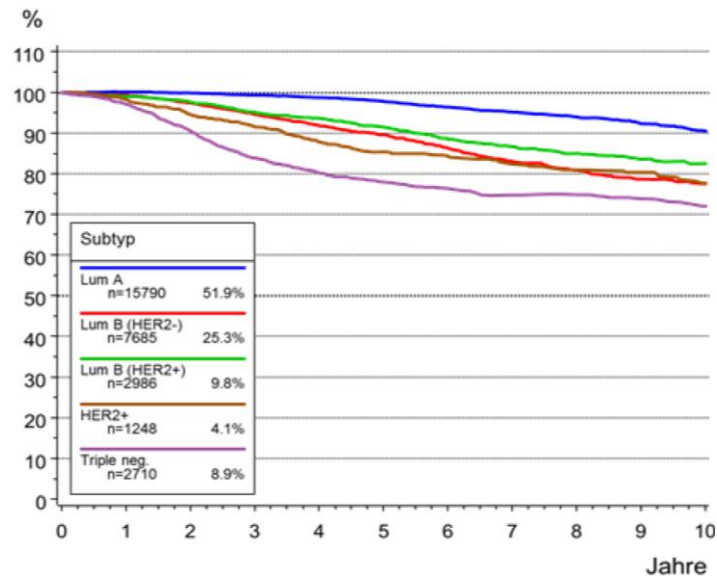


Abbildung 1: Prognose des frühen TNBC: Relatives Überleben bei M0 nach Subtypen

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Quelle: (16)

Die Behandlung des TNBC stellt eine besondere Herausforderung dar. Aufgrund der fehlenden Expression der Hormonrezeptoren ER und PgR ist eine endokrine Therapieform nicht effektiv. Da auch der HER2-Rezeptor nicht überexprimiert wird, ist zudem eine anti-HER2-Therapie nicht angezeigt (24).

Aktuelle Studien untersuchen neue Ansatzmöglichkeiten in der kurativen Therapie des lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC. Große Aufmerksamkeit richtet sich dabei auf die Immuntherapie mit Antikörpern gegen den Programmed Cell Death 1 (PD-1) bzw. den Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) (3, 4, 25, 26).

Zielpopulation

Die Zielpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung umfasst erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko. Die Patienten befinden sich in frühen Stadien der Erkrankung und weisen noch keine Metastasen auf (T1c, N1-2 oder T2-4, N0-2 nach der TNM-Klassifikation) (11). Dies bedeutet, dass die Patienten heilbar sind und eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Der TNBC ist gekennzeichnet durch einen aggressiven klinischen Verlauf und schlechte Überlebenschancen. Der TNBC-Subtyp betrifft ca. 10-20 % der Brustkrebspatienten. Trotz meist guten Ansprechens auf die systemische Therapie besteht eine schlechte Prognose für Patienten mit TNBC, da selbst in frühen Stadien eine hohe Rückfallrate in den ersten drei bis fünf Jahren auftritt (8). Somit besteht bei Patienten 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 (3, 4). Dies ist umso wichtiger, da im palliativen Setting die Ansprechraten, die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung und das Gesamtüberleben mit zunehmender Anzahl an Chemotherapien deutlich abnehmen (27-29).

Der Fokus der kurativen Therapie liegt in der operativen Entfernung des Tumors im Gesunden, wenn möglich brusterhaltend. Besteht bei Patienten die Indikation für eine systemische Chemotherapie, sollte diese gemäß Leitlinien und Empfehlung der AGO Kommission Mamma als neoadjuvante Therapie verabreicht werden (3, 25, 26).

Gründe für den Einsatz der neoadjuvanten Therapie sind u. a. der Erkenntnisgewinn über die Wirksamkeit der Therapie. Das Ansprechen des Tumors auf die Therapie kann bereits während der Therapie, also vor der Operation beurteilt werden. Ein wichtiges Ziel der neoadjuvanten Behandlung ist es, eine Verkleinerung des Tumors zu erzielen und schlussendlich eine tumorfreie Operation (R0) zu erreichen. So hat das Erreichen einer pCR nach der Neoadjuvanz einen hohen prognostischen Stellenwert (25, 30, 31). In mehreren Studien wurde gezeigt, dass das Erreichen einer pCR mit einem längerem Ereignisfreiem Überleben und Gesamtüberleben assoziiert ist (32-34). In neoadjuvanten Studien stellt die pCR daher einen etablierten Endpunkt dar (33, 35, 36).

Aktuelle Therapieempfehlungen für TNBC im Frühstadium

Die Behandlung des TNBC im Frühstadium setzt sich üblicherweise aus einer systemischen Therapie, einer, wenn möglich, brusterhaltenden Operation sowie einer lokalen Strahlentherapie zusammen.

Für den Großteil der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC stellt die neoadjuvante systemische Chemotherapie derzeit den Behandlungsstandard dar. Die Basis sind Anthrazyklin- und Taxan-haltige Regime, die sequenziell eingesetzt werden. Weiterhin gehört Cyclophosphamid zum Standard in der neoadjuvanten Therapie als Kombinationspartner von

Anthrazyklinen (4, 26, 30). Diese Regime können sowohl das Krankheitsfreie Überleben als auch das Gesamtüberleben verlängern (37). Bei den Taxanen ist Paclitaxel Standard, die Therapie sollte gemäß aktueller Empfehlung der AGO dosisdicht mit wöchentlicher Applikation erfolgen (25, 26).

Platinsalze wurden in mehreren randomisierten Studien zur Neoadjuvanz untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Hinzunahme von Carboplatin zu Taxan- und Anthrazyklin-haltigen Therapien die pCR-Rate bei TNBC-Patienten unabhängig vom BRCA-Status deutlich steigerte (von ca. 30 %-40 % auf über 50 %) (32, 38-40). Die Hinzunahme von Carboplatin geht einher mit höheren Toxizitäten, die dosisabhängig sind (40-42). In der Studie GeparSixto wurde Carboplatin initial in einer Dosierung von AUC 2,0 q1w angewendet, jedoch während der Studie aufgrund von Toxizitäten auf AUC 1,5 q1w reduziert (40-43). Die signifikante Verbesserung der pCR-Raten, die Verlängerung des Krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens rechtfertigt die Zugabe von Carboplatin zur Standard-Chemotherapie (38-41). Eine platinhaltige Chemotherapie beim TNBC in der neoadjuvanten Indikation wird auch durch die AGO Kommission Mamma empfohlen (25, 26).

In der neoadjuvanten Therapie werden daher verschiedene Chemotherapieregime beim TNBC empfohlen. Dazu zählen Taxan- und Anthrazyklin-haltige Therapien, die auch in wöchentlichen Schemata eingesetzt werden. Folgende Therapieregime werden in aktuellen AGO-Empfehlungen dargestellt: Epirubicin plus Cyclophosphamid (EC) gefolgt von wöchentlichem Paclitaxel sowie wöchentliches nab-Paclitaxel gefolgt von EC. Außerdem finden verschiedene platinhaltige Kombinationstherapien Anwendung in der Therapie des frühen TNBC, zu denen Paclitaxel wöchentlich plus Carboplatin gefolgt von Doxorubicin (AC) oder EC, nab-Paclitaxel plus Carboplatin (beides wöchentlich) gefolgt von EC, Docetaxel plus Carboplatin, Paclitaxel plus wöchentliches Carboplatin sowie nab-Paclitaxel plus Carboplatin gehören (3, 26).

Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Immuntherapien haben aktuell einen besonderen Stellenwert in der Tumorthherapie erlangt. Der Fokus liegt dabei auf den PD-1/PD-L1-Inhibitoren, die bei einer Vielzahl von soliden Tumoren wirksam sind und Nebenwirkungen zeigen, die gut behandelt werden können. Dies hat in den letzten Jahren zur Zulassung von verschiedenen PD-1/PD-L1-Inhibitoren in diversen Indikationen, einschließlich Brustkrebs, geführt (44-47).

Angesichts vielversprechender Daten in fortgeschrittenen Stadien wurden Immun-Checkpoint-Inhibitoren auch in der neoadjuvanten Behandlung untersucht. In der Phase-1b-Studie KEYNOTE 173 wurde die Addition von Pembrolizumab (200 mg q3w) zu sechs verschiedenen neoadjuvanten Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Regimen untersucht. In die Studie wurden Patienten mit TNBC im Frühstadium eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war in dieser Dosisfindungsstudie definiert als Auftreten von Toxizitäten und damit verbunden die Auswahl der geeigneten Dosierung für weitere klinische Studien der Phasen II und III. Zum einen zeigte die Kombination aus neoadjuvanter Chemotherapie und Pembrolizumab eine vielversprechende Antitumoraktivität mit pCR-Raten von 60 % über alle Kohorten hinweg. Das

Ereignisfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nach 12 Monaten lagen zwischen 80 % und 100 %. Zum anderen wurde Pembrolizumab in Kombination mit 12x Paclitaxel 80 mg/m² q1w und 4x Carboplatin AUC 5 q3w gefolgt von Pembrolizumab + 4x Doxorubicin 60 mg/m² + 4x Cyclophosphamid 600 mg/m² q3w als wirksame und verträgliche Dosierung ausgewählt. Dieses Regime wurde in der Phase-III-Studie KEYNOTE 522 eingesetzt (48).

Auch in der laufenden Phase-II-Studie I-SPY2 führte die Zugabe von Pembrolizumab zu einer standardmäßigen Anthrazyklin- und Taxan-basierten neoadjuvanten Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung der pathologischen Komplettremission bei allen Brustkrebs-Subtypen, wobei der größte Unterschied bei TNBC (60 % gegenüber 22 %) bestand (49).

Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gefolgt von einer dosisdichten Anthrazyklin-basierten Standard-Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung bei frühem TNBC wurde in der Phase-III-Studie IMpassion031 untersucht. Die Zugabe des Immun-Checkpoint-Inhibitors zur Standard-Chemotherapie führte zu einem statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Anstieg der pCR-Rate um 17 % (58 % vs 41 %). Dieser pCR-Vorteil wurde unabhängig vom PD-L1-Status beobachtet (50).

Trotz vielversprechender Ergebnisse mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren in laufenden Studien war bis zur jetzigen Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie keiner der bisher untersuchten Wirkstoffe für die neoadjuvante oder adjuvante Behandlung des TNBC zugelassen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Pembrolizumab

Die Vielzahl an Studien, auch durchgeführt von Studiengruppen wie der German Breast Group (GBG) (40, 41, 50, 51), beim frühen TNBC unterstreicht den großen therapeutischen Bedarf, der bei den betroffenen Patienten besteht. Die therapeutischen Möglichkeiten sind begrenzt. Die Leitlinien empfehlen vorrangig Anthrazyklin- und/oder Taxan-basierte Regime bevorzugt als neoadjuvante Behandlung. Für das TNBC im Frühstadium wird in den Leitlinien explizit auch der Einsatz Carboplatin-haltiger Chemotherapieregime empfohlen (3, 4, 25, 26).

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist ein anti-PD-1-Antikörper und seit dem 19.05.2022 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, zugelassen.

Die Zulassung basiert auf der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie KEYNOTE 522. In der Studie erhielten Patienten mit unbehandeltem, frühem TNBC eine neoadjuvante Therapie aus Pembrolizumab 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. Im Vergleich zur alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie plus Placebo gefolgt von der adjuvanten Therapie mit Placebo war die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung mit einer signifikanten Verbesserung der pCR (ypT0/Tis ypN0) verbunden (63,0 % gegenüber 55,6 %, p = 0,016). Darüber hinaus führte die

Zugabe von Pembrolizumab zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des Ereignisfreien Überlebens (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,48; 0,82]; $p < 0,001$). Der positive Behandlungseffekt zeigte sich sowohl für die pCR als auch das Ereignisfreie Überleben über alle Subgruppen hinweg konsistent und auch unabhängig von der PD-L1-Expression (52, 53).

Im Fazit sind die Daten der KEYNOTE 522, insbesondere in Bezug auf das Ereignisfreie Überleben, sehr ermutigend für die Patienten und zeigen, dass diese neue Kombinationstherapie Patienten mit Hochrisiko-TNBC im Frühstadium eine wirksame und verträgliche Behandlungsoption für diese aggressive Krankheit ist. Dies spiegelt sich auch in den neuesten Empfehlungen der AGO Kommission Mamma sowie im Update der American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guideline wider. In diesen wird Pembrolizumab plus Chemotherapie für die neoadjuvante und anschließende adjuvante Therapie des TNBC empfohlen (25, 26, 54).

Mit der Kombination aus Pembrolizumab plus Chemotherapie (Paclitaxel plus Carboplatin gefolgt von Epirubicin oder Doxorubicin plus Cyclophosphamid) als neoadjuvante Behandlung und dann fortgesetzt als Monotherapie mit Pembrolizumab zur adjuvanten Behandlung steht erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko somit eine neue und wirksame immunonkologische Therapie zur Verfügung. Dies trägt insbesondere zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in diesem Patientenkollektiv bei und kann das Spektrum an derzeit limitierten Therapieoptionen erstmals um eine zielgerichtete Behandlung erweitern.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Epidemiologische Daten für den lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko liegen bundesweit in Deutschland nicht vor. Den umfassendsten Überblick zur Prävalenz und Inzidenz des Brustkrebses bietet die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI. Die aus einer Datenbankabfrage gewonnenen Daten werden daher im Folgenden herangezogen (55). Für absolute und relative Überlebensraten und das mittlere Erkrankungsalter wird zudem die Publikation des RKI „Krebs in Deutschland“ aus dem Jahr 2021 verwendet (2).

Inzidenz – Datenbasis RKI

Brustkrebs stellt nach der aktuellsten Datenlage des RKI aus dem Jahr 2018 mit 30,0 % die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland dar und führt mit 17,7 % zu den häufigsten Krebssterbefällen (2). Mit etwa 1 % aller Neuerkrankungen tritt ein Brustkrebs bei Männern dagegen nur sehr selten auf. Im Jahr 2018 erkrankten in Deutschland 69.900 Frauen und 720 Männer an Brustkrebs. Dies entspricht einer jährlich rohen Erkrankungsrate von 166,4 Fällen pro 100.000 Frauen und 1,8 Fällen pro 100.000 Männern. Die Vorausberechnung des RKI für das Jahr 2022 geht von einer Reduzierung der Neuerkrankungen bei Frauen, gleichzeitig von einer leichten Steigerung der Inzidenz bei Männern aus und prognostiziert 66.800 neuerkrankte Frauen und 770 neuerkrankte Männer (2). Tabelle 3-5 gibt einen Überblick über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für den Brustkrebs für Deutschland.

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

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	69.390	690	69.900	720	66.800	770
Rohe Erkrankungsrate ^a	165,7	1,7	166,4	1,8	158,0	1,9
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	111,7	1,1	112,6	1,1	105,6	1,1
Mittleres Erkrankungsalter ^c	65	72	64	71	n. v.	n. v.
Mortalität	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	18.401	192	18.591	195	18.519	193
Rohe Sterberate ^a	43,9	0,5	44,3	0,5	44,0	0,5
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	22,9	0,3	22,8	0,3	22,3	0,3
Mittleres Sterbealter ^c	76	77	76	76	76	75
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	304.100	2.800	559.300	4.700	968.900	7.000
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^d	79 (77-81)	68	67 (63-69)	53	n. v.	n. v.
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^d	88 (86-89)	84	83 (79-85)	83	n. v.	n. v.
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) n. v.: Nicht verfügbar Quelle: (2)						

Mit der Einführung des Mammographie-Screenings hatte sich die Zahl der Neuerkrankungen zwischen den Jahren 2005 und 2009 zunächst erhöht und zeigt im späteren Verlauf seit 2009 einen langsamen Rückgang (siehe Abbildung 2). Der anfängliche Anstieg der Inzidenz ab 2005 ist mutmaßlich auf die verbesserte Diagnose vieler Brustkrebsfälle im asymptomatischen Stadium zurückzuführen. Der Rückgang ab 2009 kann mit den bereits im frühen Stadium und zu einem früheren Zeitpunkt diagnostizierten Tumoren erklärt werden. In Abbildung 3 ist zu erkennen, dass mit der Einführung des Mammografie-Screenings zwischen 2005 und 2009 vermehrt Brustkrebsfälle im frühen Stadium (UICC I) diagnostiziert wurden. Gleichzeitig nahm damit die Inzidenz von Spätstadien ab (56).

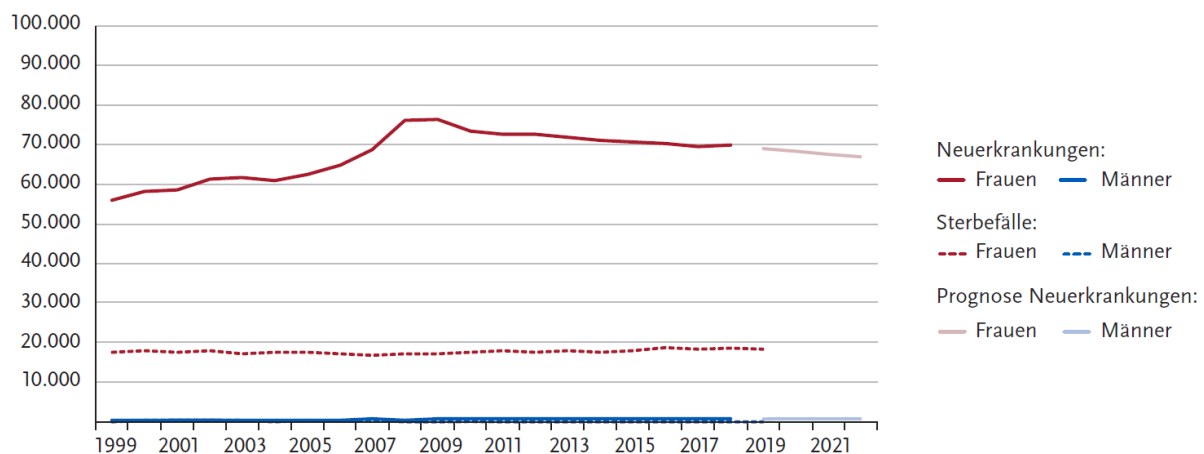


Abbildung 2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht für den Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland, 1999 bis 2018/2019 inkl. Prognose der Inzidenz bis 2022

ICD: International Classification of Diseases

Quelle: (2)

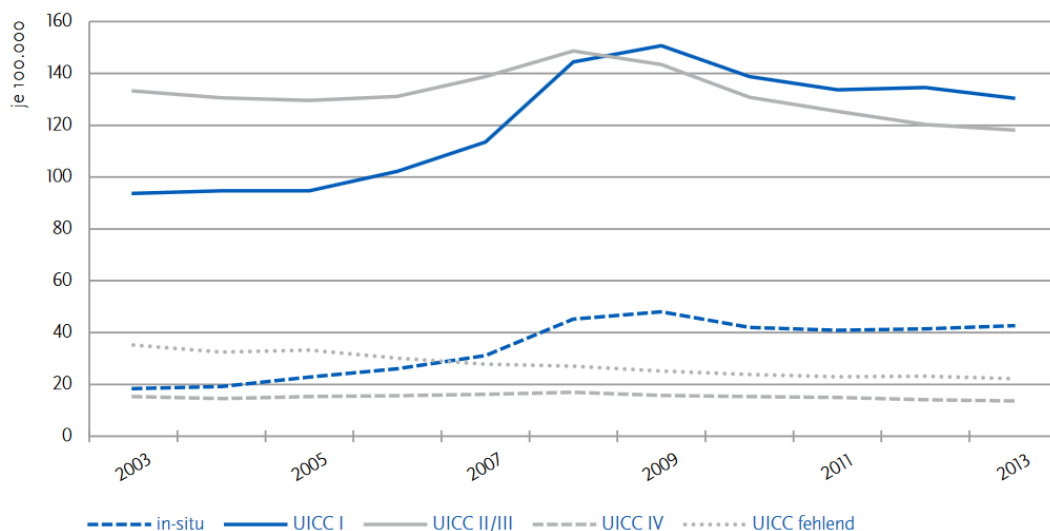


Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten für Frauen mit Brustkrebs inklusive der in-situ Karzinome

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Quelle: (56)

Beim Auftreten eines Brustkrebses zeigen sich starke geschlechtsspezifische Unterschiede. Das Lebenszeitrisko bei Frauen in Deutschland liegt bei 12,4 %, d. h. eine von acht Frauen wird im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs erkranken. Mit einem Lebenszeitrisko von 0,1 % sind hingegen nur 1 von 740 Männern im Laufe ihres Lebens von einem Brustkrebs betroffen (2).

Das Erkrankungsalter bei Frauen liegt durchschnittlich bei 64 Jahren und bei Männern bei 71 Jahren (siehe Tabelle 3-5). Jedoch ist eine von sechs Frauen zur Zeit der Diagnose der Erkrankung jünger als 50 Jahre (2). Abbildung 4 zeigt deutlich, dass mit zunehmendem Alter die Rate an Neuerkrankungen ansteigt. Besonders häufig sind Frauen ab 50 + Jahren von Brustkrebs betroffen.

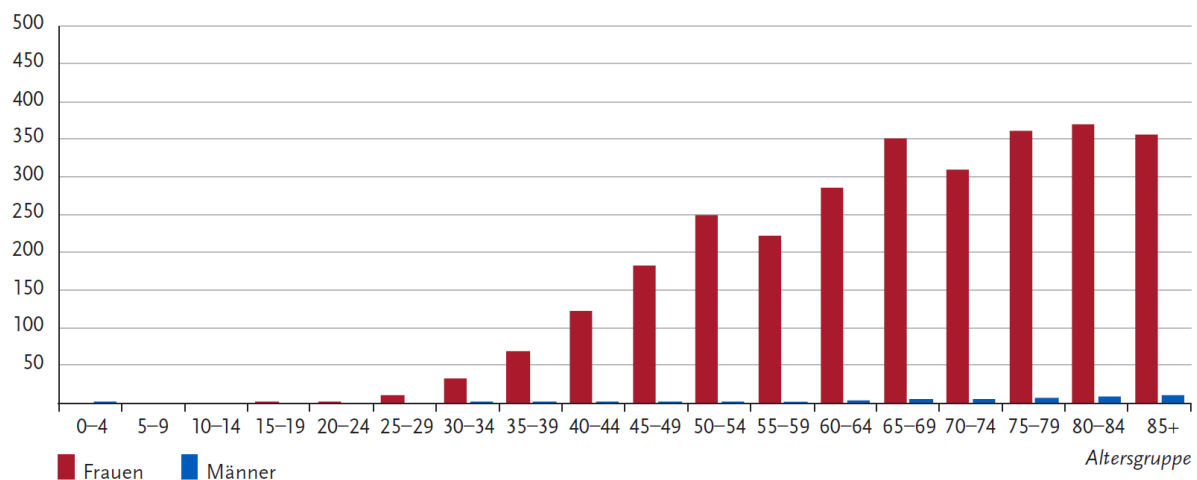


Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungen (je 100.000) nach Geschlecht für Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland, 2017–2018

ICD: International Classification of Diseases

Quelle: (2)

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland für das Jahr 2018 beträgt bei Frauen 88 % und bei Männern 84 % (2). Im Vergleich zu den Vorjahren (Tabelle 3-6) konnte bei Frauen eine gleichbleibende relative 5-Jahres-Überlebensrate verzeichnet werden. Bei Männern hingegen schwankte die 5-Jahres-Überlebensrate leicht über den Zeitraum 2009 bis 2018, stieg aber ab dem Jahr 2013 an.

Tabelle 3-6: Relative 5-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebs in Deutschland in Prozent, 2009-2018

Jahrespanne	2009-2010	2011-2012	2013-2014	2015-2016	2017-2018
Frauen	87	88	88	88	88
Männer	74	78	77	79	84
Quelle: (55)					

Prävalenz – Datenbasis RKI

In Deutschland betrug die 5-Jahres-Prävalenz für Brustkrebs im Jahr 2018 bei Frauen 304.100 und bei den Männern 2.800 (siehe Tabelle 3-5) (2). Hieraus ergibt sich insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 306.900.

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

Für die Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten Jahre werden zunächst die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2022–2027 geschätzt. Danach wird anhand dieser Annahmen und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungsanzahl die Fallzahl der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2022–2027 berechnet (57). Das in Deutschland zwischen 2005 und 2009 eingeführte Mammographie-Screening beeinflusst den Verlauf der Inzidenzrate maßgeblich. Um diesen Einfluss gering zu halten, dienen als Grundlage für die Extrapolation die vom ZfKD veröffentlichten Daten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz zum Brustkrebs der Jahre 2014-2018 (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs für Deutschland in den Jahren 2014-2018

Jahr	Geschlecht	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2014	weiblich	172,0	71.024	768,8	317.976
	männlich	1,8	708	7,1	2.839
2015	weiblich	170,3	70.701	755,0	314.546
	männlich	1,7	696	6,9	2.784
2016	weiblich	168,0	70.125	744,1	311.231
	männlich	1,8	727	7,0	2.859
2017	weiblich	165,7	69.389	732,2	307.158
	männlich	1,7	694	6,8	2.766
2018	weiblich	166,4	69.897	723,1	304.087
	männlich	1,8	720	6,8	2.774
Quelle: (55)					

Veränderung der Inzidenz

Seitdem die Einführung des Mammografie-Screening-Programms im Jahr 2009 abgeschlossen war, kam es zu einer Reduktion der rohen Inzidenzrate bei Frauen, welche sich bis 2017 fortgesetzt hat (55). Die Inzidenzrate für Männer schwankte dagegen nur minimal; ein

deutlicher ansteigender oder sinkender Trend ist dabei nicht zu erkennen. Auch das RKI bestätigt mit seiner Prognose für das Jahr 2022 diese Entwicklung der rohen Inzidenzraten. Auch für die folgenden Jahre kann davon ausgegangen werden, dass sich diese Trends fortsetzen werden. Da für die Jahre ab 2019 keine Daten zur Inzidenzrate vorliegen, basiert die Inzidenzprognose für die Jahre 2023–2027 auf einer linearen Extrapolation der Daten für die Jahre 2014–2018 (siehe Tabelle 3-7) sowie der Prognose des RKI für das Jahr 2022 (siehe Tabelle 3-5). Für Frauen wurde dabei mit der folgenden Regressionsgleichung gerechnet:

Rohe Inzidenzrate für Frauen: $y = -1,705x + 3605,7$; $R^2 = 0,973$

Für Männer wurde dagegen die vom RKI prognostizierte Inzidenzrate für 2022 auch für die folgenden Jahre konstant gehalten. Die Inzidenz-Fallzahlen für 2023–2027 wurden anschließend anhand der für das jeweilige Jahr kalkulierten rohen Inzidenzraten und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet.

Veränderung der Prävalenz

Da vom RKI keine Prognose für das Jahr 2022 angegeben ist, basiert die Kalkulation der Prävalenz ausschließlich auf den über das ZfKD abgerufenen Daten der Jahre 2014–2018 (Tabelle 3-7). Die Prävalenz bei Frauen zeigte im Vergleich zur Inzidenz einen verzögerten Anstieg der Prävalenzraten, die im Jahr 2012 ihren Höhepunkt erreichte. Seitdem ist auch für die Prävalenz bei Frauen ein Absinken der Raten zu beobachten (55). Es wird daher angenommen, dass sich dieser Trend auch für die Jahre 2022–2027 fortsetzen wird. Die Prävalenzrate für Männer stieg zunächst leicht an, blieb aber in den letzten Jahren auf einem konstanten Level. Entsprechend des Vorgehens zur Inzidenz wird basierend auf den rohen Raten der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2014–2018 mittels linearer Regression auf die Jahre 2022–2027 extrapoliert. Für Frauen wurde dabei mit der folgenden Regressionsgleichungen gerechnet:

Rohe 5-Jahres-Prävalenz für Frauen: $y = -11,42x + 23767$; $R^2 = 0,9955$

Für Männer wurde die zuletzt verfügbare Prävalenzrate von 2018 für die folgenden Jahre konstant gehalten. Die 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl) wird anhand der für das jeweilige Jahr ermittelten rohen 5-Jahres-Prävalenz und der vom Statistischen Bundesamt vorausgerechneten Bevölkerungszahl berechnet.

In Tabelle 3-8 sind die für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre kalkulierten Inzidenzen und 5-Jahres-Prävalenzen für Frauen und Männer dargestellt.

Tabelle 3-8: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Brustkrebses für Deutschland für das Jahr 2022 und die kommenden fünf Jahre

Jahr	Geschlecht	Geschätzte Bevölkerungszahl in 1.000 (G1-L2-W2)	Inzidenz (rohe Erkrankungsrate je 100.000 Personen)	Inzidenz (Fallzahl)	5-Jahres-Prävalenz (rohe Rate je 100.000 Personen)	5-Jahres-Prävalenz (Fallzahl)
2022	weiblich	42.292	158,0 ^a	66.800 ^a	675,8	285.809
	männlich	41.269	1,9 ^a	770 ^a	6,8	2.806
2023	weiblich	42.308	156,5	66.212	664,3	281.052
	männlich	41.299	1,9	785	6,8	2.808
2024	weiblich	42.305	154,8	65.488	652,9	276.209
	männlich	41.310	1,9	785	6,8	2.809
2025	weiblich	42.283	153,1	64.735	641,5	271.245
	männlich	41.301	1,9	785	6,8	2.808
2026	weiblich	42.241	151,4	63.953	630,1	266.161
	männlich	41.272	1,9	784	6,8	2.806
2027	weiblich	42.192	149,7	63.161	618,7	261.042
	männlich	41.236	1,9	783	6,8	2.804
Angaben basieren auf eigenen Berechnungen. a: Neuerkrankungen für das Jahr 2022 beruhen auf den Prognosen des RKI (2) G1-L2-W2: Geburtenrate 1,4 Kinder je Frau, Lebenserwartung bei Geburt 2060 für Jungen 84,4/Mädchen 88,1 Jahre, durchschnittlicher Wanderungssaldo 221.000 Quellen: (55, 58)						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante Therapie, gefolgt von Pembrolizumab Monotherapie als adjuvante Therapie	2.772–2.863	2.438–2.518

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

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

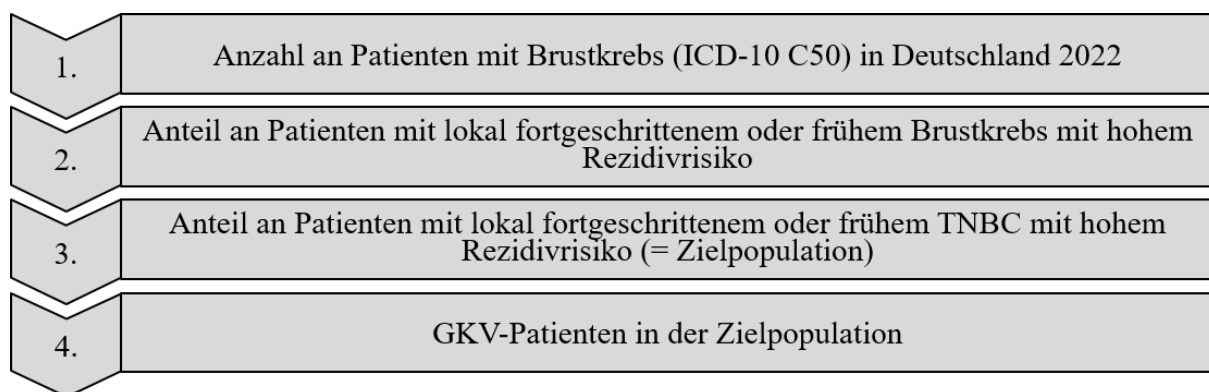


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs

Schritt 1: Anzahl an Patienten mit Brustkrebs

Ausgehend für die Berechnung der Zielpopulation im Jahr 2022 wird die vom RKI in seiner Auswertung zum „Krebs in Deutschland“ prognostizierte Inzidenz für Frauen und Männer für das Jahr 2022 herangezogen (siehe Tabelle 3-8). Für Patienten im hier betrachteten Anwendungsgebiet des lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko ist eine neoadjuvante Therapie mit Pembrolizumab plus Chemotherapie angezeigt, gefolgt von einer sich an die Operation anschließenden adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab. Für einen Beginn mit einer neoadjuvanten Therapie kommen grundsätzlich alle inzidenten Patienten für eine Behandlung in Betracht. Durch dieses Vorgehen ergibt sich eine Anzahl an 67.570 neuerkrankten Patienten für beide Geschlechter.

Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie ist zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschritten oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt. Bei Patienten mit TNBC liegt ein per se erhöhtes Rezidivrisiko vor (4, 59). Mit Blick auf die Tumorgroße und den Befall von regionalen Lymphknoten, entsprechen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder frühen Brustkrebs den TNM-Klassifikationen T1c, N1-N2, M0 oder T2-4a-c, N0-2, M0 und können daher den UICC-Stadien IIA-IIIB zugeordnet werden (siehe Abschnitt 3.2.1). Daher werden für die Ableitung der Zielpopulation ausschließlich Patienten dieser TNM-Klassifikationen bzw. UICC-Stadieneinteilung berücksichtigt.

Epidemiologische Daten zur Stadieneinteilung des Brustkrebses finden sich in Landeskrebsregistern verschiedener Bundesländer. Ausschließlich im Tumorregister München (TRM) sind Daten zu den detaillierten TNM-Klassifikationen des weiblichen Brustkrebses angegeben (5). Die Auswertung des TRM zeigt das relative Überleben von 56.209 Patienten nach pTNM im Zeitraum 1998-2020. Aus der Verteilung der Patienten ist zu entnehmen, dass 47,6 % der Tumoren den Stadien T1N+M0 (11,9 %), T2N0M0 (15,3 %), T2N+M0 (13,9 %), T3N0M0 (1,1 %), T3N+M0 (2,8 %), T4N0M0 (0,6 %), oder T4N+M0 (2,0 %) zugeordnet werden konnten. Durch den Einschluss von Patienten mit N+ als Lymphknotenbefall, werden auch Tumoren mit einem fortgeschrittenerem Stadium IIIC eingeschlossen, die nicht Teil des hier betrachteten Anwendungsgebietes sind. Somit kann es sich hierbei um eine leichte Überschätzung handeln. Darüber hinaus ist der Ausschluss von Patienten mit entzündlichem Brustkrebs (Stadium T4d), die vom Anwendungsgebiet nicht umfasst sind, aufgrund fehlender Granularität der Daten nicht möglich. Der inflammatorische Brustkrebs stellt eine recht seltene Form dar (60). Der Literatur sind für die weiße Bevölkerung Inzidenzraten von im Schnitt 2,2 % über die Jahre 1988–1999 zu entnehmen, Tendenz steigend (17). Durch den Einschluss von Patienten mit T4d-Tumoren, die nicht Teil des hier betrachteten Anwendungsgebietes sind, kommt es somit zu einer leichten Überschätzung der Patientenzahlen.

Zusätzlich werden im Krebsregister Hessen konkrete Angaben zu den Substadien IIA–IIIB nach UICC gemacht (61). Dabei wird bei 46,1 % der Patienten ein Primärtumor in diesen Stadien (ohne unbekannte Fälle) diagnostiziert.

Für die weitere Berechnung der Zielpopulation wird eine Spanne aus beiden verfügbaren Quellangaben mit 46,1–47,6 % herangezogen, woraus sich ein Anteil von 31.150–32.163 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko ergibt (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anteil des lokal rezidivierenden oder frühen Brustkrebses am Brustkrebs insgesamt in Deutschland

Quelle	Datenstand	Anteil des lokal fortgeschrittenen, oder frühen Brustkrebses am Brustkrebs insgesamt
Tumorregister München 2022 ^a	1998-2020	<u>Nach TNM-Klassifikation</u>
		T1N+M0 11,9 %
		T2N0M0 15,3 %
		T2N+M0 13,9 %
		T3N0M0 1,1 %
		T3N+M0 2,8 %
		T4N0M0 0,6 %
		T4N+M0 2,0 %
		Summe: 47,6 %
Krebsregister Hessen 2020 ^a	2016	<u>Nach UICC-Klassifikation</u>
		Stadium IIA 27,6 %
		Stadium IIB 11,2 %
		Stadium IIIA 4,2 %
		Stadium IIIB 3,1 %
a: ohne unbekannte Fälle		
M: Metastasis; N: Node; T: Tumor; TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union Internationale Contre le Cancer		
Quellen: (5, 61)		

Schritt 3: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko

Die Zielpopulation von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung, fortgesetzt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach der Operation, umfasst ausschließlich Patienten mit einem TNBC.

Es liegen keine expliziten Daten zum Anteil von TNBC-Patienten im Kollektiv des lokal fortgeschrittenen oder frühen Brustkrebses mit hohem Rezidivrisiko vor. In einer bevölkerungsbezogenen Analyse deutscher Krebsregisterdaten von Schrodi et al. wurden insgesamt 32.450 Patienten und die molekularen Subtypen des Brustkrebses untersucht (16). Bei nicht-metastasierten Tumoren entsprechen demnach 8,9 % einem TNBC, woraus sich ein Anteil von 2.772–2.863 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko ergibt.

Schritt 4: GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) innerhalb der deutschen Gesamtbevölkerung wird anhand der Anzahl der GKV-Versicherten und des aktuellen Bevölkerungsstands berechnet. Die Anzahl der GKV-Versicherten belief sich im September 2021 auf 73.207.009 Personen (62). Zudem lebten gemäß des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamtes zum Stand vom 30. September 2021 83.222.442 Menschen in Deutschland (63). Dies entspricht einem Anteil der GKV-Versicherten von 88,0 %, woraus sich eine Anzahl von 2.438–2.518 GKV-Patienten in der Zielpopulation ergibt (siehe Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in Deutschland

	September 2021
Gesamtbevölkerung in Deutschland	83.222.442
GKV-Versicherte	73.207.009
Anteil GKV-Versicherte	88,0 %
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quellen: (62, 63)	

Ableitung der Zielpopulation

In Tabelle 3-12 werden, ausgehend von der Inzidenz des Brustkrebses und der unter Schritt 2 bis Schritt 4 ermittelten Anteile, die für Tabelle 3-9 erforderlichen Angaben für die Anzahl der Patienten bzw. der GKV-Patienten in der Zielpopulation berechnet. Für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung, fortgesetzt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung nach der Operation, wird ein Anteil von 2.438-2.518 GKV-Patienten geschätzt.

Tabelle 3-12: Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation

Ableitungsschritt	Anteil	Fallzahlen	Quellen/Tabelle
1. Anzahl an Patienten mit Brustkrebs (ICD-10 C50) in Deutschland 2022		67.570	(55, 58)
2. Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko	46,1–47,6 %	31.150–32.163	Tabelle 3-10 (5, 61)
3. Anteil an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem TNBC mit hohem Rezidivrisiko (Zielpopulation)	8,9 %	2.772–2.863	(16)
4. GKV-Patienten in der Zielpopulation	88,0 %	2.438–2.518	Tabelle 3-11 (62, 63)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD: International Classification of Diseases; TNBC: Triple-negativer Brustkrebs			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante Therapie, gefolgt von Pembrolizumab Monotherapie als adjuvante Therapie	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	2.438–2.518
TNBC: Triple-negativer Brustkrebs			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder frühen TNBC mit hohem Rezidivrisiko konnte für die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante und anschließend nach Operation als Monotherapie als adjuvante Therapie, im Vergleich zur zVT ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt werden. Die begründeten Daten sind im Detail in Modul 4 A dargestellt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und

Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Als Quellen für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden neben der aktuellen deutschen S3-Leitlinie „Mammakarzinom“ (3) und der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)-Leitlinie „Mammakarzinom der Frau“ (4) die Empfehlungen der AGO Kommission Mamma (25, 26, 31) sowie Fachbücher, Sekundärliteratur und dort zitierte Quellen herangezogen.

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

Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Die epidemiologischen Maßzahlen zu Prävalenz und Inzidenz sowie Informationen zur Prognose der Erkrankung wurden aus den Publikationen des RKI „Krebs in Deutschland“ (2) sowie aus dem aktuellen „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ (56) herangezogen. Die Angaben zu den rohen Inzidenz- und Prävalenzraten sowie zur 5-Jahres-Überlebensrate stützen sich auf Daten aus der Datenbankabfrage beim ZfKD (55).

Für die Berechnung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) wurden zudem Daten des Statistischen Bundesamtes zur prognostizierten Anzahl von Männern und Frauen in Deutschland bis 2060 herangezogen (58).

Für die Ableitung bzw. Berechnung der Zielpopulation wurden epidemiologische Daten aus öffentlichen deutschen Krebsregistern (5, 61) sowie Daten aus internationalen Studien entnommen (16). Des Weiteren wurden für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV die aktuellsten Kennzahlen der GKV (62) sowie die neuesten Angaben des Statistischen Bundesamtes zur Einwohnerzahl in Deutschland herangezogen (63).

Die Informationen zur Angabe der Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf Tabelle 3-13 sowie den Ausführungen in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4 A dieses Dokuments.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Deutsche Krebsgesellschaft. Basis-Informationen Krebs – Brustkrebs Diagnose: Klassifikation. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/klassifikation.html>. [Zugriff am: 15.06.2022]
2. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 17.05.2022]
5. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) – Survival. Stand: Januar. 2022.
6. Simos D, Clemons M, Ginsburg OM, Jacobs C. Definition and consequences of locally advanced breast cancer. Curr Opin Support Palliat Care. 2014;8(1):33-8.
7. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) - Lokoregionäres Rezidiv. 2021.
8. Chaudhary LN. Early stage triple negative breast cancer: Management and future directions. Semin Oncol. 2020;47(4):201-8.
9. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. J Clin Invest. 2011;121(7):2750-67.
10. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. 2020. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>. [Zugriff am: 17.05.2022]
11. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017;67(4):290-303.
12. UICC. How to use TNM. 2018. Verfügbar unter: https://www.uicc.org/sites/main/files/atoms/files/How_to_use_TNM.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]

13. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
14. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 2.2022. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 21.04.2022]
16. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. 37 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie in Berlin 2017.
17. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(13):966-75.
18. van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH, de Wilt JH, Blanken-Peeters CF. Inflammatory breast cancer: an overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;93(2):116-26.
19. Kleer CG, van Golen KL, Merajver SD. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. *Breast Cancer Res*. 2000;2(6):423-9.
20. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
21. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, Toland AE, Wang X, Miron P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.
22. Plasilova ML, Hayse B, Killelea BK, Horowitz NR, Chagpar AB, Lannin DR. Features of triple-negative breast cancer: Analysis of 38,813 cases from the national cancer database. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(35):e4614.
23. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol*. 2011;24(2):157-67.
24. Al-Mahmood S, Sapiezynski J, Garbuzenko OB, Minko T. Metastatic and triple-negative breast cancer: challenges and treatment options. *Drug Deliv Transl Res*. 2018.
25. Ditsch N, Wöckel A, Untch M, Jackisch C, Albert US, Banys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer (EBC): Update 2022. *Breast Care*. 2022.
26. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
27. Loi S, Pommey S, Haibe-Kains B, Beavis PA, Darcy PK, Smyth MJ, et al. CD73 promotes anthracycline resistance and poor prognosis in triple negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(27):11091-6.

28. Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75(4):659-70.
29. Cortes J, Vidal M. Beyond taxanes: the next generation of microtubule-targeting agents. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):821-30.
30. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1674.
31. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Prognostische und prädiktive Faktoren. 2022. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_05_Prognostische_und_praediktive_Faktoren.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
32. Shepherd JH, Ballman K, Polley MC, Campbell JD, Fan C, Selitsky S, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1323-34.
33. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384(9938):164-72.
34. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26(12):2838-48.
35. Schneeweiss A, Mobus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Lubbe K, et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomised phase III trial. *Eur J Cancer.* 2019;106:181-92.
36. Huang M, O'Shaughnessy J, Zhao J, Haiderali A, Cortes J, Ramsey SD, et al. Association of Pathologic Complete Response with Long-Term Survival Outcomes in Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. *Cancer Res.* 2020;80(24):5427-34.
37. De Laurentiis M, Cancelli G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(1):44-53.
38. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Krober S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378-85.
39. Loibl S, Weber KE, Timms KM, Elkin EP, Hahnen E, Fasching PA, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2341-7.
40. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):497-509.

41. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):747-56.
42. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(1):13-21.
43. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. The value of platinum agents as neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;144(2):223-32.
44. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Imfinzi® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2022.
45. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2022.
46. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2022.
47. Roche Pharma AG. Fachinformation Tecentriq® 1.200 mg. Stand: April. 2022.
48. Schmid P, Salgado R, Park YH, Munoz-Couselo E, Kim SB, Sohn J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy as neoadjuvant treatment of high-risk, early-stage triple-negative breast cancer: results from the phase 1b open-label, multicohort KEYNOTE-173 study. *Ann Oncol.* 2020;31(5):569-81.
49. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(5):676-84.
50. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396(10257):1090-100.
51. Loibl S, Rastogi P, Seiler S, Jackisch C, Lucas P, Denkert C, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Neoadjuvant Chemotherapy with Atezolizumab/Placebo in Patients with Triple-Negative Breast Cancer Followed by Adjuvant Continuation of Atezolizumab/Placebo (GeparDouze). 2020.
52. Merck & Co. Inc.; Kenilworth; NJ; USA. Clinical Study Report – A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). Data-Cutoff 23-MAR-2021. Report Date 26-July. 2021.
53. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kummel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-67.
54. Korde LA, Somerfield MR, Hershman DL, Neoadjuvant Chemotherapy ET, Targeted Therapy for Breast Cancer Guideline Expert Panel. Use of Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab in the Treatment of High-Risk, Early-Stage Triple-Negative

- Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. Journal of Clinical Oncology. 2022;40(15):1696-8.
55. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage zu ICD-10 C50 – Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, Überleben. Stand: 21. Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html. [Zugriff am: 22.05.2022]
56. Robert-Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 17.05.2022]
57. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3A – Schritte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. Stand: 25. Mai. 2022.
58. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung – Hauptvarianten 1 bis 9. 2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 17.05.2022]
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2021.
60. Anderson WF, Schairer C, Chen BE, Hance KW, Levine PH. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). Breast Dis. 2005;22:9-23.
61. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020. Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
62. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar–Dezember 2021. Stand. 3. Januar 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2021_bf.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
63. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>. [Zugriff am: 17.05.2022]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-8 Adjuvante Phase: in den Zyklen 9-17	17,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2, 3). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	4,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Carboplatin:</u> Wöchentlich: Carboplatin AUC 1,5 wird an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2, 3). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	4,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> Wöchentlich: Paclitaxel 80 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2, 3). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	4,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 60 mg/m² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 60 Minuten gegeben (4). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 90 mg/m² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 10-15 Minuten gegeben (2, 5). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben (6). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (3, 7). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	4,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten		<u>Carboplatin:</u> Wöchentlich: Carboplatin AUC 1,5 wird an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (3, 7). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	4,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
		<u>Paclitaxel:</u> Wöchentlich: Paclitaxel 80 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (3, 7). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	4,0 Zyklen	3 Tage je Zyklus
		<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 60 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 60 Minuten gegeben (4). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem, oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 90 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben (3, 8). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben (6). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0 Zyklen	1 Tag je Zyklus
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. Sofern nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; AUC: Area Under the Curve; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlungsmodi, Anzahl der Behandlungen und die Behandlungsdauer wurden den relevanten Abschnitten aus den jeweiligen Fachinformationen der Produkte entnommen (1, 4-6, 9, 10). Sofern in den entsprechenden Fachinformationen keine Angaben zu den dargestellten Behandlungsmodi enthalten sind, werden für die Darstellung in Tabelle 3-14 die in der klinischen Praxis üblichen Dosierungsschemata zugrunde gelegt.

Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Neoadjuvante Phase:

Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (1).

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

Laut Fachinformation ist Carboplatin aktuell nicht für die (neo)adjuvante Behandlung des Brustkrebses zugelassen, besitzt aber in der Therapie für Hochrisiko-Patienten einen hohen Stellenwert. Gemäß aktueller Leitlinien und der AGO Kommission Mamma wird daher eine

platinhaltige Chemotherapie beim TNBC in der neoadjuvanten Indikation empfohlen (3, 11, 12).

Paclitaxel ist gemäß Fachinformation im Rahmen einer adjuvanten Therapie zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid angezeigt. Paclitaxel ist auch in Kombination mit einem Anthracyclin zur Anfangsbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt, bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclintherapie in Betracht kommt (10).

Da in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der neoadjuvanten Behandlung enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi entsprechend des Studienprotokolls der Studie KEYNOTE 522 und der Empfehlungen der AGO Kommission Mamma dargestellt (2, 3).

Gemäß Protokoll der Studie KEYNOTE 522 erfolgt die Behandlung mit Carboplatin entweder einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) in der Dosierung AUC 5 oder an den Tagen 1, 8 und 15 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus in der Dosierung AUC 1,5 als intravenöse Infusion über 60 Minuten. Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt an Tag 1, 8 und 15 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 60 Minuten bei einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgt laut Studienprotokoll über 4,0 Zyklen.

Als maximale Behandlungsdauer werden die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel 4,0 Zyklen angegeben. Daraus ergibt sich für Pembrolizumab eine Anzahl von 4,0 Behandlungstagen pro Jahr. Die Behandlungsdauer von Carboplatin beträgt bei einer Dosierung von AUC 5 je 1 Tag in 4,0 Zyklen, also maximal 4,0 Behandlungstage im Jahr. Bei einer Carboplatin-Dosierung von AUC 1,5 beträgt die Behandlungsdauer je 3 Tage in 4,0 Zyklen, also maximal 12,0 Behandlungstage. Bei Paclitaxel entspricht die Behandlungsdauer je 3 Tage in 4,0 Zyklen, also maximal 12,0 Behandlungstage im Jahr.

gefolgt von

Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid

Gemäß Fachinformation ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt (1).

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

Doxorubicin ist gemäß Fachinformation allein sowie als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie bei der Behandlung des Mammakarzinoms angezeigt und wird im

Rahmen einer Polychemotherapie in einer Dosierung von 30-60 mg/m² KOF alle 3-4 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 60 Minuten gegeben (4).

Cyclophosphamid ist gemäß Fachinformation indiziert zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie (6).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Doxorubicin + Cyclophosphamid keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen S3-Leitlinie dargestellt (11).

Gemäß S3-Leitlinie erfolgt die Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Doxorubicin wird mit einer Dosis von 60 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über bis zu 60 Minuten gegeben. Die Behandlung mit Cyclophosphamid erfolgt als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 600 mg/m² KOF über 30-120 Minuten (4, 5, 11).

Gemäß Fachinformation ist Epirubicin zur Behandlung des Mammakarzinoms angezeigt. Zur adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus werden Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid von 100-120 mg /m² KOF alle 3-4 Wochen empfohlen. Die Dosis von Epirubicin sollte dabei in Kombinationsschemata der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden (5).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Epirubicin + Cyclophosphamid keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand des Studienprotokolls der Studie KEYNOTE 522 dargestellt (2).

In der Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid erfolgt die Behandlung mit Epirubicin an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus in der Dosierung 90 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 10-15 Minuten. Die Behandlung mit Cyclophosphamid erfolgt ebenfalls an Tag 1 alle drei Wochen mit einer Dosis von 600 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten.

Die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid erfolgt laut Studienprotokoll über 4,0 Zyklen im Anschluss an die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab, Doxorubicin, Epirubicin und Cyclophosphamid somit je 1 Tag in 4,0 Zyklen, also maximal 4,0 Behandlungstage im Jahr.

Adjuvante Phase:

Pembrolizumab Monotherapie

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

Gemäß Studienprotokoll der KEYNOTE 522 erfolgt die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über 9,0 Zyklen. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Pembrolizumab also je 1 Tag in 9,0 Zyklen, also maximal 9 Behandlungstagen im Jahr (1).

Angaben zum Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapien

Neoadjuvante Phase:

Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel

Laut Fachinformation ist Carboplatin aktuell nicht für die (neo)adjuvante Behandlung des Brustkrebses zugelassen, besitzt aber in der Therapie für Hochrisiko-Patienten einen hohen Stellenwert. Gemäß aktueller Leitlinien und der AGO Kommission Mamma wird daher eine platinhaltige Chemotherapie beim TNBC in der neoadjuvanten Indikation empfohlen (3, 11, 12).

Paclitaxel ist gemäß Fachinformation im Rahmen einer adjuvanten Therapie zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem Mammakarzinom nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid angezeigt. Paclitaxel ist auch in Kombination mit einem Anthracyclin zur Anfangsbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Mammakarzinom angezeigt, bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclintherapie in Betracht kommt (9).

Da in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zur Dosierung von Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in der neoadjuvanten Behandlung enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi entsprechend der S3- und der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinien, den Empfehlungen AGO Kommission Mamma sowie Therapieprotokollen klinischer Studien dargestellt, da diese den klinischen Alltag am besten abbilden (3, 7, 11, 13, 14). Im klinischen Alltag wird für Paclitaxel eine dosisdichte, wöchentliche Gabe gegenüber der dreiwöchentlichen Dosierung bevorzugt, da mit dieser ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden kann und die wöchentliche Verabreichung Taxan-haltiger Regime mit deutlich geringeren Toxizitäten einhergeht.

Die Behandlung mit Carboplatin erfolgt entweder einmal alle drei Wochen (21-tägiger Zyklus) in der Dosierung AUC 5 oder an den Tagen 1, 8 und 15 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus in der Dosierung AUC 1,5 als intravenöse Infusion über 60 Minuten. Die Behandlung mit Paclitaxel erfolgt an Tag 1, 8 und 15 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus als intravenöse Infusion über 60 Minuten bei einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF). Die Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgt über 4,0 Zyklen.

Als maximale Behandlungsdauer werden für die Therapie von Carboplatin in Kombination Paclitaxel 4,0 Zyklen angegeben. Die Behandlungsdauer von Carboplatin beträgt bei einer Dosierung von AUC 5 je 1 Tag in 4,0 Zyklen, also maximal 4 Behandlungstage im Jahr. Bei einer Carboplatin-Dosierung von AUC 1,5 beträgt die Behandlungsdauer je 3 Tage in 4,0 Zyklen, also maximal 12,0 Behandlungstage. Bei Paclitaxel entspricht die Behandlungsdauer je 3 Tage in 4,0 Zyklen, also maximal 12,0 Behandlungstage im Jahr.

gefolgt von*Doxorubicin oder Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid*

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

Cyclophosphamid ist gemäß Fachinformation indiziert zur adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie (6).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Doxorubicin + Cyclophosphamid keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen aus der deutschen DGHO-Leitlinie dargestellt (8).

Gemäß Fachinformation ist Epirubicin zur Behandlung des Mammakarzinoms angezeigt. Zur adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom im Frühstadium und positivem Lymphknotenstatus werden Dosierungen von Epirubicinhydrochlorid von 100-120 mg/m² KOF alle 3-4 Wochen empfohlen. Die Dosis von Epirubicin sollte dabei in Kombinationsschemata der Toxizität der anderen Zytostatika angepasst werden (5).

Da in den jeweiligen Fachinformationen für die Kombinationstherapie Epirubicin + Cyclophosphamid keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden die Behandlungsmodi anhand der aktuellen Therapieempfehlungen der deutschen DGHO-Leitlinie und der AGO Kommission Mamma dargestellt (3, 8).

Gemäß DGHO-Leitlinie erfolgt die neoadjuvante/adjuvante Behandlung mit Doxorubicin in einer Dosierung von ≥ 20 mg/m²/Woche oder Epirubicin in einer Dosierung von ≥ 30 mg/m²/Woche, beides in zwei- oder dreiwöchentlichen Intervallen.

Die Behandlung mit Doxorubicin und Cyclophosphamid erfolgt jeweils an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus. Doxorubicin wird mit einer Dosis von 60 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über bis zu 60 Minuten gegeben. Die Behandlung mit Cyclophosphamid erfolgt als intravenöse Infusion mit einer Dosis von 600 mg/m² KOF über 30-120 Minuten (4, 5, 8).

In der Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid erfolgt die Behandlung mit Epirubicin an Tag 1 eines dreiwöchigen Behandlungszyklus in der Dosierung 90 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten. Die Behandlung mit Cyclophosphamid erfolgt ebenfalls an Tag 1 alle drei Wochen mit einer Dosis von 600 mg/m² KOF als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten.

Die Therapie Doxorubicin oder Epirubicin in Kombination mit Cyclophosphamid erfolgt über 4,0 Zyklen im Anschluss an die Therapie mit Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel. Die Behandlungsdauer von einem Jahr entspricht bei Doxorubicin, Epirubicin und Cyclophosphamid je 1 Tag in 4,0 Zyklen, also maximal 4,0 Behandlungstage im Jahr.

Adjuvante Phase:**Beobachtendes Abwarten**

Das beobachtende Abwarten erfolgt kontinuierlich im Rahmen des Arzt-Patienten-Kontaktes. Somit richtet sich der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen und deren Dauer nach dem individuellen Bedarf des Patienten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple- negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Pembrolizumab</u> : 21-Tage-Zyklus: Pembrolizumab 200 mg wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten gegeben (1).	17,0
Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)		Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-8 Adjuvante Phase: in den Zyklen 9-17	
		<u>Carboplatin</u> : 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2, 3). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	4,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Carboplatin:</u> Wöchentlich: Carboplatin AUC 1,5 wird an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2, 3). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	12,0
		<u>Paclitaxel:</u> Wöchentlich: Paclitaxel 80 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (2, 3). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	12,0
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple- negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 60 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 60 Minuten gegeben (4). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0
		<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 90 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben (2, 5). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben (6). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple- negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: Carboplatin AUC 5 wird an Tag 1 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (3, 7). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	4,0
		<u>Carboplatin:</u> Wöchentlich: Carboplatin AUC 1,5 wird an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (3, 7). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	12,0
		<u>Paclitaxel:</u> Wöchentlich: Paclitaxel 80 mg/m ² KOF wird an Tag 1, 8 und 15 alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 60 Minuten gegeben (3, 7). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 1-4	12,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
		<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Doxorubicin 60 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 5-15 Minuten gegeben (4). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple- negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: Epirubicin 90 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über bis zu 30 Minuten gegeben (3, 8). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: Cyclophosphamid 600 mg/m ² KOF wird 1 x alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30-120 Minuten gegeben (6). Neoadjuvante Phase: in den Zyklen 5-8	4,0
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. Sofern nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; AUC: Area Under the Curve; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm			

Die dargestellten Kombinationstherapien sind in ihrer Behandlungsdauer beschränkt. In der neoadjuvanten Phase wird eine maximale Behandlungsdauer von 4,0 Zyklen zugrunde gelegt. Dies ist der Fall für die Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Pembrolizumab in Kombination Carboplatin mit Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid) sowie für die Kombinationstherapie der zVT (Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid). Für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab wird eine maximale Behandlungsdauer von 17,0 Zyklen zugrunde gelegt (2).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Pembrolizumab:</u> 21-Tage-Zyklus: 17,0	200 mg; 2 Durchstechflaschen à 100 mg	17,0 Zyklen x 2 Durchstechflaschen à 100 mg, Gesamtverbrauch = 34,0 Durchstechflaschen à 100 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 3.400 mg
		<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 4,0	AUC 5: 641,4 mg 1 Durchstechflasche à 450 mg + 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	4,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 450 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 4 Durchstechflaschen à 450 mg und 4 Durchstechflaschen à 150 mg + 4 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Carboplatin:</u> Wöchentlich: 12,0	AUC 1,5: 192,4 mg 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	4,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 12,0 Durchstechflaschen à 150 mg und 12,0 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.400 mg
		<u>Paclitaxel:</u> Wöchentlich: 12,0	140,8 mg; 1 Durchstechflasche à 150 mg	4,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 150 mg Gesamtverbrauch = 12,0 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.800 mg
		<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 4,0	105,6 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	4,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 4,0 Durchstechflaschen à 100 mg und 4,0 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 440 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 4,0	158,4 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	4,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 4,0 Durchstechflaschen à 100 mg und 4,0 Durchstechflaschen à 50 mg und 4,0 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 640 mg
		<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: 4,0	1.056 mg; 1 Durchstechflasche à 1.000 mg + 1 Durchstechflasche à 200 mg	4,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg und 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 4,0 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 4,0 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.800 mg
		Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Carboplatin:</u> 21-Tage-Zyklus: 4,0	AUC 5: 641,4 mg 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	4,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 450 mg und 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 4,0 Durchstechflaschen à 450 mg und

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten				4,0 Durchstechflaschen à 150 mg + 4,0 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.600 mg
		<u>Carboplatin:</u> Wöchentlich: 12,0	AUC 1,5: 192,4 mg 1 Durchstechflasche à 150 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg	4,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 150 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg, Gesamtverbrauch = 12,0 Durchstechflaschen à 150 mg und 12,0 Durchstechflaschen à 50 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 2.400 mg
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Paclitaxel:</u> Wöchentlich: 12,0	140,8 mg; 1 Durchstechflasche à 150 mg	4,0 Zyklen x 3 Behandlungstage pro Zyklus x 1 Durchstechflasche à 150 mg Gesamtverbrauch = 12,0 Durchstechflaschen à 150 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 1.800 mg
		<u>Doxorubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 4,0	105,6 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	4,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 4,0 Durchstechflaschen à 100 mg und

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
				4,0 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 440 mg
		<u>Epirubicin:</u> 21-Tage-Zyklus: 4,0	158,4 mg; 1 Durchstechflasche à 100 mg + 1 Durchstechflasche à 50 mg + 1 Durchstechflasche à 10 mg	4,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 100 mg und 1 Durchstechflasche à 50 mg und 1 Durchstechflasche à 10 mg, Gesamtverbrauch = 4,0 Durchstechflaschen à 100 mg und 4,0 Durchstechflaschen à 50 mg und 4,0 Durchstechflaschen à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 640 mg
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	<u>Cyclophosphamid:</u> 21-Tage-Zyklus: 4,0	1.056 mg; 1 Durchstechflasche à 1.000 mg + 1 Durchstechflasche à 200 mg	4,0 Zyklen x 1 Durchstechflasche à 1.000 mg und 1 Durchstechflasche à 200 mg, Gesamtverbrauch = 4,0 Durchstechflaschen à 1.000 mg und 4,0 Durchstechflaschen à 200 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 4.800 mg
Sofern nicht anders angegeben handelt es sich um eine rechnerische Darstellung auf Basis der Jahrestherapie. AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; AUC: Area Under the Curve; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) auf dem Behandlungsprotokoll und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr der Studie KEYNOTE 522 (2).

Die Berechnungen zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) basieren auf den offiziellen Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen der berücksichtigten Arzneimittel (1, 4-6, 9, 10) und auf den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr. Sofern in den jeweiligen Fachinformationen keine Angaben zu den Dosierungen enthalten sind, wurden aktuelle Therapieempfehlungen aus deutschen und internationalen Leitlinien berücksichtigt (3, 7, 8, 11).

Zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für Arzneimittel, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung anhand der Körperoberfläche (KOF) erfolgt, wurden statistische Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2017 hinzugezogen (15) und auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois berechnet (16). Dies entspricht auch der vom G-BA akzeptierten Vorgehensweise. Hierbei werden die Berechnungen zur Dosierung auf die durchschnittliche KOF und das über die Altersgruppen gewichtete mittlere Durchschnittsgewicht standardisiert (17). Für die Berechnung des Verbrauchs wird wiederum ausschließlich die durchschnittliche KOF von Frauen berechnet.

In Deutschland liegt, wie vom Mikrozensus 2017 ermittelt, die durchschnittliche Körpergröße einer erwachsenen Frau bei 166 cm. Für das durchschnittliche Körpergewicht wird bei Frauen von 68,7 kg ausgegangen (15).

Die Kalkulation der Körperoberfläche O erfolgte in Bezug auf das Gewicht G und die Körpergröße H anhand der folgenden Formel (16):

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

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

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

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

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

Berücksichtigung eines eventuell anfallenden Verwurfs, ausgewählt und mit den Behandlungstagen pro Jahr multipliziert.

Bei den Arzneimitteln, die in mehreren Dosierungen verabreicht werden können, wurden jeweils alle möglichen Dosen berechnet und die jeweiligen benötigten Packungsgrößen ausgewählt.

Im Studienprotokoll wird eine Carboplatin-Dosis von AUC 5 oder AUC 1,5 empfohlen. Die Kalkulation der erforderlichen Carboplatin-Dosis erfolgte anhand der Calvert Formel:

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

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

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

Für Frauen wird die Variable „Geschlecht“ durch den Faktor 0,85 ersetzt, für Männer durch den Faktor 1. Das durchschnittliche Alter in Deutschland betrug im Jahr 2019 44,5 Jahre für Frauen (18). Der Referenzbereich für den Laborparameter Serumkreatinin wird für Frauen mit 0,5-1,0 mg/dl angegeben (19). Daraus ergibt sich ein durchschnittlicher Serumkreatininwert von 0,75 mg/dl für Frauen. Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht wurden auch für die Berechnung der Carboplatin-Dosis dem Mikrozensus 2017 entnommen (Frauen: 68,7 kg; Männer: 85,0 kg) (15).

Anhand dieser Werte lassen sich sowohl die GFR als auch die zu verabreichende Carboplatin-Dosis wie folgt berechnen (20):

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

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

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = \text{AUC } 5 \times (103,3 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = 641,4 \text{ mg}$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = \text{AUC } 1,5 \times (103,3 + 25)$$

$$\text{Carboplatin-Dosis}(\text{♀}) = 192,4 \text{ mg}$$

Daraus ergibt sich eine durchschnittliche Carboplatin-Dosis von 641,5 mg (AUC 5) die einmal pro Zyklus verabreicht wird bzw. 192,4 mg (AUC 1,5), die dreimal pro Zyklus verabreicht werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pembrolizumab	KEYTRUDA® 25 mg/ml 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 3.037,30 €	2.865,36 € ^a (1,77 € ^b ; 170,17 € ^c)
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie		
Carboplatin	CARBOPLATIN Kabi 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 34,62 €	31,74 € ^a (1,77 € ^b ; 1,11 € ^c)
	CARBOPLATIN Kabi 150 mg 1 Stück: Taxe-VK = 83,03 €	77,86 € ^a (1,77 € ^b ; 3,40 € ^c)
	CARBOPLATIN Kabi 450 mg 1 Stück: Taxe-VK = 228,21 €	216,15 € ^a (1,77 € ^b ; 10,29 € ^c)
	CARBOPLATIN Kabi 600 mg 1 Stück: Taxe-VK = 300,81 €	285,30 € ^a (1,77 € ^b ; 13,74 € ^c)
Paclitaxel	PACLITAXEL Kabi 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 304,03 €	288,37 € ^a (1,77 € ^b ; 13,89 € ^c)
	PACLITAXEL Kabi 150 mg 1 Stück: Taxe-VK = 450,83 €	428,20 € ^a (1,77 € ^b ; 20,86 € ^c)
	PACLITAXEL Kabi 300 mg 1 Stück: Taxe-VK = 891,24 €	847,71 € ^a (1,77 € ^b ; 41,76 € ^c)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Doxorubicin	DOXO HEXAL 10 mg 1 Stück: Festbetrag = 40,28 €	38,51 € ^a (1,77 € ^b)
	DOXO HEXAL 50 mg 1 Stück: Festbetrag = 151,23 €	149,46 € ^a (1,77 € ^b)
	DOXO HEXAL 100 mg 1 Stück: Festbetrag = 285,75 €	283,98 € ^a (1,77 € ^b)
	DOXO HEXAL 200 mg 1 Stück: Festbetrag = 549,64 €	547,87 € ^a (1,77 € ^b)
Epirubicin	EPI Hikma 10 mg 1 Stück: Taxe-VK = 39,47 €	36,36 € ^a (1,77 € ^b ; 1,34 € ^c)
	EPI Hikma 50 mg 1 Stück: Taxe-VK = 155,41 €	146,80 € ^a (1,77 € ^b ; 6,84 € ^c)
	EPI Hikma 100 mg 1 Stück: Taxe-VK = 300,81 €	285,30 € ^a (1,77 € ^b ; 13,74 € ^c)
	EPI Hikma 200 mg 1 Stück: Taxe-VK = 590,34 €	561,09 € ^a (1,77 € ^b ; 27,48 € ^c)
Cyclophosphamid	ENDOXAN 200 mg 10 Stück: Taxe-VK = 61,21 € 1 Stück: Taxe-VK = 6,12 €	56,67 € ^a 5,67 € ^a (1,77 € ^b ; 2,77 € ^c)
	ENDOXAN 500 mg 1 Stück: Taxe-VK = 23,10 €	19,83 € ^a (1,77 € ^b ; 0,56 € ^c ; 0,94 € ^d)
	ENDOXAN 500 mg 6 Stück: Taxe-VK = 82,22 € 1 Stück: Taxe-VK = 13,70 €	71,47 € ^a 11,91 € ^a (1,77 € ^b ; 3,37 € ^c ; 5,61 € ^d)
	ENDOXAN 1.000 mg 1 Stück: Taxe-VK = 30,06 €	27,25 € ^a (1,77 € ^b ; 1,04 € ^c)
	ENDOXAN 1.000 mg 6 Stück: Taxe-VK = 123,94 € 1 Stück: Taxe-VK = 20,66 €	115,93 € ^a 19,32 € ^a (1,77 € ^b ; 6,24 € ^c)
a: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V c: Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V d: Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V Abs.: Absatz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15. April 2022		

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

Die Angaben in Tabelle 3-17 stellen die Apothekenverkaufspreise [Taxe-VK, inkl. 19 % Mehrwertsteuer (MwSt.)] zu den patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuellen Taxe-VK abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen. Sofern mehrere Alternativen zur Verfügung standen, wurde der Hersteller gewählt, dessen Kombination aller benötigten Packungsgrößen insgesamt die günstigste Alternative darstellt. Die Preisabfragen in der Lauer-Taxe erfolgten für alle medikamentösen Therapien zum Stand 15. April 2022. Parallel- oder Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei der Arzneimittelversorgung sind:

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

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

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-16) und den Arzneimittelkosten (Tabelle 3-17) wurden zunächst die jährlichen Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Gesamtkosten der Therapien des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Zu bewertendes Arzneimittel			
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Pembrolizumab	97.422,24 €	106.389,47 € ^a bzw. 106.401,67 € ^b
	Carboplatin (AUC 5)	1.303,00 € ^a	
	Carboplatin (AUC 1,5)	1.315,20 € ^b	
	Paclitaxel	5.138,40 €	
	Doxorubicin	2.425,88 €	
	Cyclophosphamid	99,95 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstoff	Arzneimittelkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive	Gesamtkosten der Therapie pro Patient pro Jahr aus GKV-Perspektive
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Epirubicin + Cyclophosphamid (EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Pembrolizumab	97.422,24 €	105.870,63 € ^a bzw. 105.882,83 € ^b
	Carboplatin (AUC 5)	1.303,00 € ^a	
	Carboplatin (AUC 1,5)	1.315,20 € ^b	
	Paclitaxel	5.138,40 €	
	Epirubicin	1.907,04 €	
	Cyclophosphamid	99,95 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Neoadjuvante Phase: + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von + Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC) Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten	Carboplatin (AUC 5)	1.303,00 € ^a	8.967,23 € ^a bzw. 8.979,43 € ^b
	Carboplatin (AUC 1,5)	1.315,20 € ^b	
	Paclitaxel	5.138,40 €	
	Doxorubicin	2.425,88 €	
	Cyclophosphamid	99,95 €	
Neoadjuvante Phase: + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von + Epirubicin + Cyclophosphamid (EC) Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten	Carboplatin (AUC 5)	1.303,00 € ^a	8.448,39 € ^a bzw. 8.460,59 € ^b
	Carboplatin (AUC 1,5)	1.315,20 € ^b	
	Paclitaxel	5.138,40 €	
	Epirubicin	1.907,04 €	
	Cyclophosphamid	99,95 €	
a: Kombinationstherapie mit Carboplatin AUC 5 an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Kombinationstherapie mit Carboplatin AUC 1,5 an Tag 1, 8 und 15 eines 21-Tage-Zyklus AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; AUC: Area Under the Curve; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Die in Tabelle 3-18 dargestellten Kosten basieren auf den Behandlungsmodalitäten der Therapien wie in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschrieben, unter Berücksichtigung der Anzahl der Zyklen und der täglichen Dosierung der einzelnen Therapien. Aus der Summe der

Kosten für die Einzeltherapien pro Patient und Jahr ergeben sich die Gesamtkosten für die Kombinationstherapien. Ein eventuell anfallender Verwurf wurde bei dieser Kalkulation berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin (AUC 5, 21-Tage-Zyklus) gefolgt von Doxorubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie und Pembrolizumab-Monotherapie als adjuvante Therapie somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 106.389,47 € pro Patient.

Für die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin (AUC 1,5, wöchentlich) gefolgt von Doxorubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie und Pembrolizumab-Monotherapie als adjuvante Therapie ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 106.401,67 € pro Patient für die GKV.

Die jährlichen Arzneimittelkosten einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin (AUC 5, 21-Tage-Zyklus) gefolgt von Epirubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie und Pembrolizumab-Monotherapie als adjuvante Therapie belaufen sich auf 105.870,63 € pro Patient.

Bei einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Paclitaxel plus Carboplatin (AUC 1,5, wöchentlich) gefolgt von Epirubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie und Pembrolizumab-Monotherapie als adjuvante Therapie fallen jährliche Arzneimittelkosten von 105.882,83 € pro Patient für die GKV an.

Zweckmäßige Vergleichstherapien

Aus GKV-Perspektive ergeben sich für die Therapie mit Paclitaxel plus Carboplatin (AUC 5, 21-Tage-Zyklus) gefolgt von Doxorubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie somit jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 8.967,23 € pro Patient.

Für die Therapie mit Paclitaxel plus Carboplatin (AUC 1,5, wöchentlich) gefolgt von Doxorubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie ergeben sich jährliche Arzneimittelkosten von insgesamt 8.979,43 € pro Patient für die GKV.

Die jährlichen Arzneimittelkosten einer Therapie mit Paclitaxel plus Carboplatin (AUC 5, 21-Tage-Zyklus) gefolgt von Epirubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie belaufen sich auf 8.448,39 € pro Patient.

Bei einer Therapie mit Paclitaxel plus Carboplatin (AUC 1,5, wöchentlich) gefolgt von Epirubicin plus Cyclophosphamid als neoadjuvante Therapie fallen jährliche Arzneimittelkosten von 8.460,59 € pro Patient für die GKV an.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1	17,0
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	17,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1 ^a oder 3 ^b	4,0 ^a oder 12,0 ^b
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1 ^a oder 3 ^b	4,0 ^a oder 12,0 ^b
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3	12,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3	12,0
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich p. o.	3	12,0
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	3	12,0
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3	12,0
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	4,0
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4,0
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	4,0
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	4,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	4,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carboplatin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1 ^a oder 3 ^b	4,0 ^a oder 12,0 ^b
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1 ^a oder 3 ^b	4,0 ^a oder 12,0 ^b
Paclitaxel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	3	12,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	3	12,0
		Prämedikation Dexamethason 20 mg 2x täglich p. o.	3	12,0
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	3	12,0
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3	12,0
Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	4,0
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Epirubicin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	4,0
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	1	4,0
Cyclophosphamid	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	4,0
		Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	1	4,0
In der Tabelle werden nur die GKV-Leistungen angezeigt, die bei den Therapien unterschiedlich sind. a: Carboplatin: AUC 5 an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Carboplatin: AUC 1,5 wöchentliche Gabe AUC: Area Under the Curve; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p. o.: peroral				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-19 aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden auf Basis der aktuellen Fachinformationen pro Behandlung oder Episode pro Jahr zusammengestellt.

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

Entsprechend der Fachinformation von Carboplatin, Paclitaxel, Cyclophosphamid, Doxorubicin und Epirubicin ist die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung notwendig (4-6, 9, 10).

Entsprechend der Fachinformation von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (1).

Die Behandlung mit Doxorubicin, Epirubicin und Pembrolizumab erfolgt als intravenöse Kurzzeitinfusion mit einer Dauer von mindestens 10 Minuten (1, 4, 5). Die Behandlung mit Carboplatin, Paclitaxel und Cyclophosphamid erfolgt als intravenöse Infusion über 60 Minuten (1, 6, 9, 10).

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

Paclitaxel

Prämedikation

Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel hat bei allen Patienten vor der Anwendung von Paclitaxel eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H2-Antagonisten zu erfolgen. Zum Beispiel mit Dexamethason 20 mg oral oder intravenös, Diphenhydramin 50 mg intravenös oder einem vergleichbaren Antihistamin und Cimetidin 300 mg oder Ranitidin 50 mg intravenös (10).

Dexamethason: Vor der Gabe von Paclitaxel wird begleitend 20 mg Dexamethason zweimal täglich oral eingenommen, dies entspricht 2 Tabletten à 20 mg (21).

Dimetinden: Vor der Gabe von Paclitaxel soll Diphenhydramin oder ein anderes Antihistaminikum intravenös verabreicht werden. Da in der Lauer-Taxe derzeit kein Diphenhydramin zur intravenösen Applikation gelistet ist, wurde Dimetinden als vergleichbares Antihistamin herangezogen. Dimetinden wird in Abhängigkeit des Körpergewichts mit 1 mg/10 kg dosiert. Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 68,7 kg für Frauen ergibt sich ein Verbrauch von 6,9 mg, dies entspricht 2 Ampullen Dimetinden à 4 mg (22).

Cimetidin: Vor der Gabe von Paclitaxel wird Cimetidin in der Dosierung von 300 mg intravenös verabreicht, dies entspricht zwei Ampullen mit 2 ml Cimetidin à 200 mg/ml (23).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für parenterale Zubereitung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €
Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	81,00 €
Infusionstherapie, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	18,59 €
Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100)	7,55 €
Prämedikation Dexamethason 20 mg (2x täglich) p. o.	4,68 €
Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	6,08 €
Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	3,52 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; i.v.: intravenös; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; p. o.: peroral	

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

Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

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

Für die Kostendarstellung der Herstellung parenteraler Lösungen wurde die Hilfstaxe Anlage 3 herangezogen. Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 71,00 € je Einheit abrechnungsfähig; für die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen ist gemäß Hilfstaxe ein Zuschlag von 81,00 € je Einheit abrechnungsfähig (24).

Infusionszeiten

Für eine Infusion mit einer Dauer von mindestens zehn Minuten ist gemäß EBM-Ziffer 02100 ein Betrag von 7,55 € abrechnungsfähig. Bei Infusionen von mindestens 60 Minuten Dauer ist gemäß EBM-Ziffer 02101 ein Betrag von 18,59 € abrechnungsfähig (25).

Zusatzmedikation

Für die Darstellung der Kosten für Prämedikationen werden Apothekenabgabepreise adäquater Produkte angegeben, welche die in den Fachinformationen gegebenen Bedingungen erfüllen. Die Angaben beruhen auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15.04.2022). Die Prämedikation mit Dexamethason wird anhand einer Packung DEXAMETHASON TAD 20 mg Tabletten (50 x 20 mg) berechnet und mit 4,68 € beziffert. Die Kosten der Prämedikation mit Dimetinden werden anhand der HISTAKUT Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung mit 6,08 € abgerechnet. Die Kosten der Prämedikation mit Cimetidin werden anhand des H2 BLOCKER-ratiopharm 200 mg (10 x 2ml) mit 3,52 € abgerechnet (Tabelle 3-21).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Epirubicin + Cyclophosphamid (EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple- negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1.207,00 €
		Infusion, Dauer mindestens zehn Minuten (EBM-Ziffer 02100) ^c	67,95 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	324,00 € ^a -972,00 € ^b
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	74,36 € ^a -223,08 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	972,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101) ^c	148,72 € ^c
		Prämedikation Dexamethason 20 mg p. o. (2x täglich)	56,16 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	72,96 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Epirubicin + Cyclophosphamid (EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple- negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	42,24 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	324,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	324,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	3.613,39 € ^a -4.261,39 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple- negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	324,00 € ^a -972,00 € ^b
		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	972,00 €
		Infusion, Dauer mindestens 60 Minuten (EBM-Ziffer 02101)	223,08 €
		Prämedikation Dexamethason 20 mg p. o. (2x täglich)	56,16 €
		Prämedikation Dimetinden 1 mg/10 kg (i.v.)	72,96 €
		Prämedikation Cimetidin 300 mg (i.v.)	42,24 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	324,00 €
		Zuschlag für die Herstellung einer Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitung	324,00 €
		Summe zusätzlich notwendiger GKV- Kosten	2.338,44 € ^a -2.986,44 € ^b

a: Carboplatin: AUC 5 an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus
b: Carboplatin: AUC 1,5 wöchentliche Gabe
c: Entfällt bei Carboplatin AUC 1,5 wöchentlicher Gabe

AUC: Area Under the Curve; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; p. o.: peroral

Die Zusatzkosten pro Patient ergeben sich aus den in Tabelle 3-19 aufgeführten Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen pro Behandlungsmodus und den in Tabelle 3-20 angegebenen Kosten pro GKV-Leistung.

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

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	106.389,47 € ^a - 106.401,67 € ^b	462,39 €	3.151,00 € ^a - 3.799,00 € ^b	110.002,86 € ^a - 110.663,06 € ^b
Neoadjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) + Epirubicin + Cyclophosphamid (AC oder EC) Adjuvante Phase: Pembrolizumab (KEYTRUDA®)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	105.870,63 € ^a - 105.882,83 € ^b	462,39 €	3.151,00 € ^a - 3.799,00 € ^b	109.484,02 € ^a - 110.144,22 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Doxorubicin + Cyclophosphamid (AC)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	8.967,23 € ^a - 8.979,43 € ^b	394,44 €	1.944,00 € ^a - 2.592,00 € ^b	11.305,67 € ^a - 11.965,87 € ^b
Neoadjuvante Phase: Carboplatin + Paclitaxel gefolgt von Epirubicin + Cyclophosphamid (EC)	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder frühem triple-negativem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko	8.448,39 € ^a - 8.460,59 € ^b	394,44 €	1.944,00 € ^a - 2.592,00 € ^b	10.786,83 € ^a - 11.447,03 € ^b
a: Carboplatin: AUC 5 an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus b: Carboplatin: AUC 1,5 wöchentliche Gabe AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid; AUC: Area Under the Curve; EC: Epirubicin + Cyclophosphamid; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: (26)					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) ist in Europa in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen zugelassen (1).

Mit Pembrolizumab steht für das Anwendungsgebiet „Neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung des TNBC“ erstmals eine Behandlungsoption mit PD-1-Antikörper zur Verfügung.

Mit den in Abschnitt 3.2 aufgeführten Berechnungen zu Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation auf 2.438–2.518 Patienten geschätzt, die mit Pembrolizumab in Kombination Chemotherapie behandelt werden können.

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

Kontraindikationen

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

Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Bei onkologischen Erkrankungen kann es aufgrund einer Progression der Krebserkrankung oder durch das Auftreten inakzeptabler unerwünschter Ereignisse zu einem Therapieabbruch kommen. In der klinischen Studie KEYNOTE 522 brachen 29,9 % der Patienten im Pembrolizumab-Arm die Therapie wegen Unerwünschter Ereignisse ab (siehe auch Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

Obwohl durch die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie für die neoadjuvante und adjuvante Behandlung des TNBC eine sehr vielversprechende Therapieoption mit sehr guter Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit zur Verfügung steht, ist davon auszugehen, dass aus klinischen Gründen wie z. B. dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorliegen von Komorbiditäten, oder auch aufgrund patientenindividueller Nutzenabwägungen und Präferenzen ein Teil der Patienten in der Versorgungsrealität keine Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten wird. Mögliche Gründe dafür können sein:

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

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Als Quelle für die in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegebenen Informationen zum Behandlungsmodus dienten die Fachinformationen der zu berücksichtigenden Arzneimittel (1, 4-6, 9, 10), Therapieempfehlungen und Leitlinien (3, 7, 8, 11) sowie die Angaben aus dem Studienprotokoll der Studie KEYNOTE 522.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der medikamentösen zVT wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.04.2022) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden dem EBM der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) entnommen (25). Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Die Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht und Körpergröße wurden vom Statistischen Bundesamt zitiert (15). Die Berechnung der durchschnittlichen KOF erfolgte auf Basis der Formel nach Du Bois und Du Bois (16).

Alle Quellen sind hinter den entsprechenden Aussagen zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2022.
2. Merck & Co. Inc; Kenilworth; NJ; USA. Studienprotokoll KEYNOTE 522: A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC) 2016.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome - Neoadjuvante (Primäre) systemische Therapie. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/fileadmin/ago->

- [online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/Einzeldateien/AGO_2022D_12_Neoadjuvante_systemische_Therapie.pdf](#). [Zugriff am: 17.05.2022]
4. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml. Stand: Juni. 2021.
 5. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Epirubicin Hikma 2 mg/ml Injektionslösung. Stand: Oktober. 2021.
 6. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan (Cyclophosphamid). Stand: März. 2021.
 7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer. Version 2.2022. 2021. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 21.04.2022]
 8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau - Leitlinie. Stand: Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 17.05.2022]
 9. Fresenius Kabi GmbH. Fachinformation Carboplatin Kabi 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2020.
 10. Fresenius Kabi GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: September 2020.
 11. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf. [Zugriff am: 17.05.2022]
 12. Ditsch N, Wöckel A, Untch M, Jackisch C, Albert US, Barys-Paluchowski M, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer (EBC): Update 2022. Breast Care. 2022.
 13. Schneeweiss A, Mobus V, Tesch H, Hanusch C, Denkert C, Lubbe K, et al. Intense dose-dense epirubicin, paclitaxel, cyclophosphamide versus weekly paclitaxel, liposomal doxorubicin (plus carboplatin in triple-negative breast cancer) for neoadjuvant treatment of high-risk early breast cancer (GeparOcto-GBG 84): A randomised phase III trial. Eur J Cancer. 2019;106:181-92.
 14. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, Salat C, Denkert C, Rezai M, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15(7):747-56.
 15. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>. [Zugriff am: 22.04.2022]
 16. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1989;5(5):303-11.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Stand: 19.04.2012. 2012.
 18. Rudnicka J. Durchschnittsalter der Bevölkerung in Deutschland nach Staatsangehörigkeit am 31. Dezember 2019. 2021. Verfügbar unter:

- <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/723069/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-deutschland-nach-staatsangehoerigkeit/>. [Zugriff am: 23.05.2022]
19. DocCheck Medical Services GmbH. DocCheck Flexikon - Serumkreatinin. 2022. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Serumkreatinin#>. [Zugriff am: 22.04.2022]
 20. Medscape. Carboplatin AUC Dosing (Calvert). 2022. Verfügbar unter: <https://reference.medscape.com/calculator/169/carboplatin-auc-dosing-calvert>. [Zugriff am: 22.04.2022]
 21. TAD Pharma GmbH. Dexamethason TAD® 20 mg/ - 40 mg Tabletten. Stand: November. 2021.
 22. Gebro Pharma GmbH. Histakut Dimetindenmaleat 1 mg/ml Injektionslösung. Stand: Februar. 2018.
 23. ratiopharm GmbH. Fachinformation H2Blocker-ratiopharm® 200 mg/2 ml Injektionslösung. Stand: Dezember 2013.
 24. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Stand: 01. März. 2022.
 25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal. 2022. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2022.pdf. [Zugriff am: 22.04.2022]
 26. MSD Sharp & Dohme GmbH. Modul 3A – Schritte zur Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. Stand: 25. Mai. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Für das vorliegende Dossier maßgebliches Anwendungsgebiet

Triple-negatives Mammakarzinom

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) (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Diagnostik bei atypischem Ansprechen

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

Diagnostik zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des weiteren medizinischen Personals

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

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

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

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

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.

Zulassungsstudie KEYNOTE-522

Die Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo wurde bis zum Abschluss der Behandlung (17 Zyklen), bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, bis zum Auftreten eines Rezidivs in der adjuvanten Phase oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgeführt.

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

Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Überwachungsmaßnahmen zur Erkennung und Behandlung von Nebenwirkungen

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

Überwachungsmaßnahmen bei besonderen Patientengruppen

Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten mit moderater bis

schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist für Patienten ≥ 65 Jahre nicht erforderlich.

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten

Patienten mit folgenden Erkrankungen waren von den klinischen Studien ausgeschlossen: aktiven ZNS-Metastasen; Patienten mit ECOG-Performance-Status ≥ 2 (außer bei Urothelkarzinom und RCC); HIV-Infektion, Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion; aktiven, systemischen Autoimmunerkrankungen; interstitieller Lungenkrankheit; einer früheren Pneumonitis, die eine systemische Kortikosteroidbehandlung erforderte; schwerer Überempfindlichkeit gegen einen anderen monoklonalen Antikörper in der Anamnese; laufender Therapie mit Immunsuppressiva sowie Patienten mit schweren immunvermittelten Nebenwirkungen unter Ipilimumab in der Anamnese, definiert als jegliche Grad-4- oder Grad-3-Toxizität, die eine Kortikosteroid-Behandlung über mehr als 12 Wochen erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison oder eines Äquivalents in entsprechender Dosierung). Patienten mit aktiven Infektionserkrankungen wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen und mussten ihre Infektion behandeln lassen, bevor sie mit Pembrolizumab behandelt werden

konnten. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Pembrolizumab aktive Infektionen auftraten, erhielten eine adäquate medizinische Behandlung. Patienten mit klinisch relevanten Abweichungen der Nierenfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Serumkreatinin über dem oberen Normwert (ULN)) oder Leberfunktion ($> 1,5$ -fachen Erhöhung von Bilirubin über dem oberen Normwert (ULN); $> 2,5$ -fachen Erhöhung von ALT oder AST über dem oberen Normwert (ULN) ohne Vorliegen von Lebermetastasen) vor Behandlungsbeginn waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Zulassungsstudie KEYNOTE-522

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Anforderungen an die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

Informationen zu einer Überdosierung mit Pembrolizumab liegen nicht vor.

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

Anforderungen an die Beachtung von Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels gem. Anhang IID***Risikomanagement-Plan (RMP)***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat 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.

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

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

Das Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten sollte Folgendes beinhalten:

- Informationsbroschüre für den Patienten
- Patientenpass

Schwerpunkthinhalte der Informationsbroschüre für den Patienten und des Patientenpasses:

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

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

Tabelle 3-23: Vereinbarte Maßnahmen nach der Zulassung

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für Studie-P204 einreichen: Eine randomisierte, offene klinische Phase-III-Studie zum Vergleich von Pembrolizumab mit Brentuximab-Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (HL) – Abschließender Studienbericht	4Q 2025
2. Der Nutzen von Biomarkern hinsichtlich der Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollte weiter untersucht werden, insbesondere: Weitere Biomarker neben einem immunhistochemisch (IHC) nachgewiesenem PD-L1-Expressionsstatus (z. B. PD-L2, RNA-Signatur, etc.) zur Vorhersage der Wirksamkeit von Pembrolizumab sollten untersucht werden, zusammen mit weiteren Informationen bezüglich des PD-L1-Expressionsmusters, die in der laufenden Studie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium II nach Resektion (KN716) gewonnen wurden: • Genom-Analysen mittels Sequenzierung des gesamten Exoms („Whole-Exome-Sequencing“) und/oder RNA-Sequenzierung (z. B. Nanostring-RNA-Gen-Signatur) • Immunhistochemischer Nachweis von PD-L2 • Daten zu RNA und zum proteomischen Serum-Profil	4Q 2024

Beschreibung	Fällig am
3. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht mit den RFS/DMFS und OS Daten für KN054 einreichen: Eine klinische Phase-III-Studie mit Pembrolizumab (MK-3475) bei Patienten nach vollständiger Resektion eines Hochrisiko-Melanoms [Tumorstadium-III] – Abschließender Studienbericht	4Q 2023
4. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von KEYTRUDA® bei Patienten mit MSI-H-/dMMR-Magen-, -Dünndarm- und biliären Karzinomen weiter zu beschreiben, muss der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einschließlich der ORR-Daten der Kohorten K und L der Studie KEYNOTE-158, einer Phase-II-Studie zur Untersuchung von Pembrolizumab (MK-3475) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, vorlegen.	1Q 2025
DMFS: Distant-metastasis-free Survival; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; HL: Hodgkin-Lymphom; IHC: Immunhistochemisch; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; ORR: Objective Response Rate; OS: Overall Survival; PAES: Post-authorisation Efficacy Study; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RFS: Recurrence-free Survival; RNA: Ribonucleic Acid	

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Nachfolgend in Tabelle 3-24 sind die Sicherheitsbedenken und die zugehörigen Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch aufgeführt. Die Informationen entstammen dem zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, Modul 1.8.2 Risk Management System.

Tabelle 3-24: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken: Immunvermittelte Nebenwirkungen		
Immunvermittelte Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: - Das Risiko immunvermittelter Nebenwirkungen (einschließlich immunvermittelter Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis und Endokrinopathien) im Zusammenhang mit der Anwendung von Pembrolizumab, ist in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung: - Schulungs- und Informationsmaterial für Patienten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion hinausgehen: - Zielgerichteter Fragebogen für spontane Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: - Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige potentielle Risiken		
Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: Bei malignen hämatologischen Erkrankungen: das erhöhte Risiko für schwere Komplikationen bei Patienten mit allogener Stammzelltransplantation, die zuvor mit Pembrolizumab behandelt wurden, ist in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt. Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in der laufenden HL-Studie (KN204)
Graft-versus-Host-Krankheit (GVHD) nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung: GVHD nach Gabe von Pembrolizumab bei Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation in der Krankengeschichte ist im Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) beschrieben, einschließlich geeigneter Empfehlungen zur Risikominimierung für den verschreibenden Arzt	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Risikominimierungsmaßnahmen	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
	Keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.	Weitere Pharmakovigilanz einschließlich: Sicherheitsüberwachung in allen laufenden, vom Zulassungsinhaber gesponserten klinischen Studien mit Pembrolizumab bei unterschiedlichen Tumorarten
Quelle: (3) GVHD: Graft-versus-Host-Krankheit; HL: Hodgkin-Lymphom		

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Dosierung

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

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

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des TNBC: Patienten sollten neoadjuvant mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie mit 8 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 4 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden. Daran anschließend sollte eine adjuvante Behandlung mit KEYTRUDA® als

Monotherapie mit 9 Dosen von 200 mg alle 3 Wochen oder 5 Dosen von 400 mg alle 6 Wochen oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder unzumutbarer Toxizität erfolgen. Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Krebserkrankung, das eine kurative Operation ausschließt, oder eine unzumutbare Toxizität unter neoadjuvanter Behandlung mit KEYTRUDA® in Kombination mit Chemotherapie auftritt, sollten keine KEYTRUDA®-Monotherapie als adjuvante Behandlung erhalten.

Aufschub der Dosierung oder Absetzen der Therapie

Dosisreduktionen von KEYTRUDA® werden nicht empfohlen. Zum Nebenwirkungsmanagement ist die Behandlung mit KEYTRUDA® zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen, wie in Tabelle 3-25 beschrieben.

Tabelle 3-25: Empfehlungen zur Anpassung der Behandlung mit KEYTRUDA®

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen	Schweregrad	Modifikation der Behandlung
Dosis innerhalb von 12 Wochen nicht auf ≤ 10 mg Prednison oder eines entsprechenden Äquivalents pro Tag reduziert werden kann		
ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxische epidermale Nekrolyse; ULN: Oberer Normwert		

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

Die Behandlung mit KEYTRUDA® als Monotherapie oder als Kombinationstherapie ist bei Grad4- oder wiederholt auftretenden Grad-3-immunvermittelten-Nebenwirkungen dauerhaft abzusetzen, sofern in Tabelle 3-25 nicht anders festgelegt.

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

Art der Anwendung

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

Bei Gabe von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie mit intravenöser Chemotherapie, sollte KEYTRUDA® zuerst gegeben werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen

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

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

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

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

Immunvermittelte Pneumonitis

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

Immunvermittelte Kolitis

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

Immunvermittelte Hepatitis

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

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

Immunvermittelte Nephritis

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

Immunvermittelte Endokrinopathien

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

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

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

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

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

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

Immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut

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

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

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

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende weitere klinisch relevante immunvermittelte Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet: Uveitis, Arthritis, Myositis, Myokarditis, Pankreatitis, Guillain-Barré-Syndrom, Myasthenie-Syndrom, hämolytische Anämie,

Sarkoidose, Enzephalitis, Myelitis, Vaskulitis, sklerosierende Cholangitis, Gastritis und nicht-infektiöse Zystitis.

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

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

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

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

Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation

Abstoßung von soliden Organtransplantaten

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

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (allo-HSZT)

Allo-HSZT nach Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit klassischem HL, die sich nach einer vorangegangenen Therapie mit Pembrolizumab einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen, wurden Fälle von „Graft-versus-Host-Krankheit“ (GVHD) und Lebervenenverschlusskrankheit (VOD, *veno-occlusive disease*) beobachtet. Bis weitere Daten zur Verfügung stehen sollten der potenzielle Nutzen einer allo-HSZT und das potenziell erhöhte Risiko transplantationsbedingter Komplikationen von Fall zu Fall sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Allo-HSZT vor Behandlung mit Pembrolizumab

Bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte wurde nach einer Behandlung mit Pembrolizumab akute GVHD, einschließlich GVHD mit tödlichem Ausgang berichtet. Patienten mit einer GVHD nach ihrer Transplantation könnten ein erhöhtes Risiko für eine GVHD nach einer Behandlung mit Pembrolizumab haben. Der Nutzen einer Behandlung mit Pembrolizumab sollte gegen das Risiko einer möglichen GVHD bei Patienten mit einer allo-HSZT in der Krankengeschichte abgewogen werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

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

Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

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

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung***Zubereitung und Anwendung der Infusion***

- Die Durchstechflasche nicht schütteln.
- Gleichen Sie die Durchstechflasche an die Raumtemperatur an (Temperaturen bei oder unter 25 °C).
- Vor Verdünnung kann die Durchstechflasche mit der Flüssigkeit bis zu 24 Stunden außerhalb des Kühlschranks (Temperaturen bei oder unter 25 °C) aufbewahrt werden.
- Parenterale Arzneimittel sind vor der Infusion auf sichtbare Partikel und Verfärbung zu prüfen. Das Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis schwach gelbliche Lösung. Verwerfen Sie den Inhalt samt Durchstechflasche, wenn Sie Partikel beobachten.
- Entnehmen Sie das benötigte Volumen von bis zu 4 ml (100 mg) Konzentrat und überführen Sie dieses in einen Infusionsbeutel mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucoselösung 50 mg/ml (5 %), um eine verdünnte Lösung mit einer

Endkonzentration von 1 bis 10 mg/ml herzustellen. Jede Durchstechflasche enthält einen Überschuss von 0,25 ml (Gesamtinhalt 4,25 ml pro Durchstechflasche), um die Entnahme von 4 ml Konzentrat pro Durchstechflasche sicherzustellen. Die verdünnte Lösung durch vorsichtiges Umdrehen mischen.

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt, sobald es verdünnt ist, umgehend verwendet werden. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden. Bei nicht sofortiger Anwendung wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch von KEYTRUDA® für 96 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Der Aufbewahrungszeitraum von 96 Stunden kann bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur (bei oder unter 25 °C) umfassen. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank müssen die Durchstechflaschen und/oder Infusionsbeutel vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden. In der verdünnten Lösung können transluzente bis weiße proteinartige Partikel zu sehen sein. Die Infusionslösung sollte intravenös über 30 Minuten gegeben werden unter Anwendung eines sterilen, pyrogenfreien 0,2 bis 5 Mikrometer In-line- oder Add-On-Filters mit geringer Proteinbindung.
- Andere Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe Infusionsleitung gegeben werden.
- KEYTRUDA® ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht benötigte Reste in der Durchstechflasche sind zu verwerfen.

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

Dauer der Haltbarkeit/ Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Nach Zubereitung der Infusion

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

Die in den Abschnitten 3.4.2 und 3.4.5 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) KEYTRUDA® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt (siehe Abschnitt 3.4.7).

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2022.

2. European Medicines Agency (EMA). EPAR (Anhang II): KEYTRUDA®. Stand der Information: 22. April. 2022.
3. MSD Sharp & Dohme GmbH. Risikomanagement-Plan (RMP): Pembrolizumab. Stand der Information: v36.0. 2022.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation mit dem Stand Mai 2022 sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen angeführt, die zur Anwendung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) erforderlich sind (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Mai. 2022.