

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib (*IBRANCE*[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Pfizer Limited

Modul 3 A

*Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem
epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem
lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in
Kombination mit einem Aromatasehemmer*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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.....	10
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.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
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.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (20)	17
Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms nach UICC (20).....	18
Tabelle 3-3: Grading des Mammakarzinoms (21, 22)	19
Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern (5, 26)	20
Tabelle 3-5: Verteilung der molekularen Subtypen modifiziert nach (29)	21
Tabelle 3-6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Deutschland, ICD-10 C50 (1)	33
Tabelle 3-7: Altersspezifische bundesweite Brustkrebsfällen aufgrund der Inzidenzen in 5-Jahres-Altersklassen (109):.....	37
Tabelle 3-8: Altersverteilung nach 5-Jahres-Altersklassen für 1998 bis 2013 (Death Certificate Only) (111).....	38
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation – Anwendungsgebiet A.....	42
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	71
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	73
Tabelle 3-19: Onkologie-Vereinbarungspauschalen der KV	80
Tabelle 3-20 Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....	84
Tabelle 3-21: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität	85

Tabelle 3-22: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht-hämatologische Toxizität 86

Tabelle 3-23: Die tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans (2) 94

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: a) Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2012; b) Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2012.....	28
Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Brustkrebsneuerkrankungsrate nach UICC-Stadien für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland (alte Europastandard-Bevölkerung) 2003 bis 2011.	29
Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2011 bis 2012	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACS	American Cancer Society
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ANC	Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts)
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMV	Bundesmantelvertrag
BRCA	Brustkrebs-suszeptibilitäts-gen (BRCA)
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports
FB	Festbetrag
FI	Fachinformation
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.

Abkürzung	Bedeutung
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GOP	Gebührenordnungspositionen
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HER2-	HER2-negativ
HPF	High Power Field
HR	Hormonrezeptor
HR+	HR-positiv
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IUCC	International Union against Cancer
KID	Krebs in Deutschland
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LLN	Lower Limit of Normal (unterer Grenzwert)
MAI	Mitoserate (Mitotic Activity Index)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MPA	Medroxyprogesteronacetat
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OCT	Organic Cation Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PgR	Progesteronrezeptor
PK	Pharmakokinetik
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risk-Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SULT	Sulfotransferase
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triplenegativer Brustkrebs (triple negative breast cancer)
TNM	Tumor Nodus Metastasis (-Klassifikation)
TRM	Tumorregister München
TZM	Tumorzentrum München
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Grenzwert (Upper Limit of Normal)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßigen 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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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.

Palbociclib (IBRANCE) ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor (Anwendungsgebiet A)
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (Anwendungsgebiet B)

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Luteinisierenden Hormon Releasing Hormon Agonisten (Luteinizing Hormone Releasing Hormone, LHRH) kombiniert werden.

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf Anwendungsgebiet A.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung im Anwendungsgebiet A, Anwendung von Palbociclib in Kombination mit Letrozol als initiale endokrin-basierte Therapie bei Frauen zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Monotherapie mit Letrozol heran.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 13. Januar 2016 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2015-B-148) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, in dessen Rahmen dieser in Bezugnahme auf das in der Beratungsanforderung übermittelte geplante Anwendungsgebiet von Palbociclib folgende Aussagen bezüglich der zVT tätigte (1):

„A) Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei **postmenopausalen** Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs als *initiale* endokrine Therapie ist:

Anastrozol *oder* Letrozol *oder* ggf. Tamoxifen, wenn Aromatase-Inhibitoren nicht geeignet sind.

[...]“

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Begriffe Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Agonist und Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analogon werden im Folgenden wie im gesamten Dossier synonym verwendet.

Die durch den G-BA festgelegte zVT im Anwendungsgebiet A spiegelt die Empfehlungen aktuell gültiger nationaler wie internationaler Leitlinien zur Behandlung von Brustkrebs ebenso wie den Stand der Indikationstexte der genannten Wirkstoffe wider. Eine endokrine Therapie ist anerkanntermaßen die Therapie der Wahl und Behandlungsstandard für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium (2-8). Innerhalb dieser Option konnte die Überlegenheit des nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitors Letrozol (9, 10) sowie die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit des nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitors Anastrozol (10, 11) hinsichtlich der objektiven Ansprechrate (12) in Erst- Zweit- und Folgelinien gegenüber Tamoxifen durch klinische Studien nachgewiesen werden. Aromatase-Inhibitoren stellen daher bei postmenopausalen Patientinnen aktuell auch in dieser Behandlungssituation die erste Empfehlung dar (3, 8). Der pU zieht daher die Erkenntnisse aus dem klinischen Entwicklungsprogramm von Palbociclib, in dem dieses in Kombination mit Letrozol in der Erstlinienbehandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs mit einer Behandlung mit Letrozol in Monotherapie verglichen wurde, zur Beantwortung der Fragestellung in Anwendungsgebiet A heran.

Der dem G-BA übermittelte und der Beratung zugrunde liegende Zulassungstext erfuhr im Verlauf des Zulassungsverfahrens bis zur final gültigen Version noch einige geringfügige Änderungen. Aus Sicht des pUs haben diese keinen signifikanten Einfluss auf die Festlegung der zVT im Anwendungsgebiet A:

- Unter Abschnitt 5.1. der Fachinformation (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird das Patientinnenkollektiv der Studie PALOMA-2 beschrieben und es wird klar betont, dass nur Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem Brustkrebs eingeschlossen wurden, **welcher nicht für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung geeignet war**. Dies entspricht der rein

palliativen Behandlungsintention, welche der G-BA auch in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch festgehalten hat („Außerdem wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder [sekundäre] Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht“ (1). Ferner gelten für das lokal fortgeschrittene Mammakarzinom mit palliativer Behandlungsintention die gleichen Leitlinienempfehlungen wie für (fern) metastasierte Patientinnen

- Es erfolgt keine klar formulierte Einschränkung mehr auf postmenopausale Patientinnen. Allerdings stellt der Zulassungstext die klare Bedingung, dass bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden sollte. Prämenopausale, mit einem LHRH-Agonisten behandelte Patientinnen entsprechen hormonell/biologisch wie auch klinisch einer postmenopausalen Patientin. Durch diese Maßnahme werden alle Patientinnen somit für die Dauer der Behandlung funktionell in die Postmenopause überführt (vgl. auch Modul 3 B des vorliegenden Dossiers).

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 Fachinformation zu Palbociclib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (1, 13). Als weitere Quellen dienen die indikationsrelevanten Leitlinien und Empfehlungen, die Fachinformationen der indikationsrelevanten Medikationen sowie die bei einer nicht-systematischen Literaturrecherche identifizierte Fachliteratur.

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) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2015-B-148 Palbociclib zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs. 2016.
- (2) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2016.

- (3) AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
- (4) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. KCE report 143 - 3rd Edition. 2013.
- (5) Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25:1871–88.
- (6) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
- (7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 2.2016). 2016.
- (8) Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2016.
- (9) Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Pe´rez-Carri´on R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2101-9.
- (10) Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
- (11) Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
- (12) Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:4883-90.
- (13) Pfizer Limited. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: November 2016.

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.

Der Brustkrebs (Mammakarzinom) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse und tritt nahezu ausschließlich bei Frauen auf; in seltenen Fällen sind auch Männer betroffen (unter 1%) (1). In den meisten Fällen geht die Tumorbildung von den Milchdrüsen oder den Milchgängen der Brustdrüse aus. Mit rund 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr ist Brustkrebs (Weltgesundheitsorganisation [WHO]-Klassifikation ICD-10 [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision] C50) die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland, wobei noch etwa 5.500 Tumoren in situ (duktales Karzinom in situ=DCIS) hinzukommen (1, 2). Weltweit wurden im Jahr 2012 schätzungsweise 1,67 Millionen Fälle diagnostiziert (3). Das Lebenszeitrisiko beträgt zwischen 12,3% (4) und 12,8% (1), d. h. etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Für ein im Jahr 2008 in Deutschland geborenes Mädchen liegt die Lebenszeitwahrscheinlichkeit bei 7% (5).

Die Ätiologie des Mamakarzinoms ist weitgehend unbekannt, wobei davon auszugehen ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen („multi-step-Karzinogenese“) handelt. In etwa der Hälfte der familiär gehäuft auftretenden Fälle, was insgesamt nur auf eine kleine Teilpopulation zutrifft (5 bis 10% aller Brustkrebserkrankungen), liegt der genetischen Belastung eine Veränderung der Reparaturgene BRCA1 und 2 (Brustkrebs-suszeptibilitätsgene, BReastCAncer 1 und 2) zugrunde (1, 5, 6). Eine Loss-of-Function-Mutation oder Deletion des BRCA1-Gens erhöht das Lebenszeitrisiko eines Mammakarzinoms auf 50 bis 80%; auch erkranken die Betroffenen rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko (6). Die Mehrheit der Mammakarzinome entsteht jedoch spontan durch somatische Mutation (7).

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind noch unzureichend geklärt, jedoch existiert eine Reihe von Faktoren, deren Bedeutung umfangreich erforscht wurde (5, 8-10).

Nicht-modifizierbare Risikofaktoren:

- Lebensalter: Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem vierten Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, jedoch sind fast drei von zehn betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt (1, 4, 9).
- Genetische (familiäre) Prädisposition („Risikofamilien“): Nur etwa 5 bis 10% der Mammakarzinome sind erblich bedingt. Bei etwa der Hälfte dieser erblichen Formen lassen sich Mutationen am BRCA1- und BRCA2-Gen nachweisen (1).
- Hohe mammographische Dichte: diese erhöht das Risiko für ein Mammakarzinom um das Fünffache (11, 12)

Reproduktive und hormonelle Faktoren:

- Geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit (13)
- Späte Schwangerschaft (1)
- Hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens (frühe Menarche, späte Menopause) (14)
- Kein oder nur kurzes Stillen (1, 13)
- Situationen mit hormonellem Ungleichgewicht bzw. Hormontherapie (hormonelle Kontrazeption, Hormonersatztherapie) (1)

Lebensstilfaktoren:

- Übergewicht/Adipositas sowie kalorienreiche Ernährung mit hohem Anteil an tierischen Fetten (15)
- Vitamin-D Mangel (16)
- Lebensweise: Rauchen, Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität, Schlafmangel (15, 17, 18)
- Umweltfaktoren, z. B. Exposition zu ionisierende Strahlung insbesondere im frühen Lebensalter (z. B. Morbus Hodgkin im Kindesalter)

Diagnose und klinisches Bild

Ein Mammakarzinom verursacht im Frühstadium normalerweise keinerlei Schmerzen oder sonstige typischen Beschwerden. Aus diesem Grund sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen im Rahmen des Gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms wichtig. Diese erfolgen als ärztliche Tastuntersuchungen ab dem 30. Lebensjahr oder im Rahmen des Mammographie-Screenings, z. B. im 2005 eingeführten Screeningprogramm in Deutschland für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren. Bei Auffälligkeiten erfolgt eine Abklärung durch weitere Untersuchungen wie Ultraschalluntersuchungen, gezielte Mammographien (Zielaufnahmen), Kernspintomographie oder Biopsien (Stanz- oder Vakuumbiopsien). Das klinische Bild des Brustkrebses wird durch

die lokale Symptomatik der betroffenen Brust bestimmt, welche jedoch meist erst in höheren Stadien auftritt. Im Vordergrund stehen lokale Symptome der Brust wie Änderungen der Brustgröße oder Auftreten von Schwellungen, tastbare Knoten, Hautirritationen oder Einziehung der Haut (Orangenhaut), Schmerzen in Brust oder Brustwarzen, Einziehung (Plateau-Phänomen) oder Sekretion aus der Brustwarze oder Schwellungen in der Achselhöhle (8). In fortgeschrittenen Stadien kommen Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Leistungsminderung und Müdigkeit hinzu. Fernmetastasen treten häufig in Knochen (bis zu 60% aller Metastasen), Lunge (bis zu 20%) und Leber (rund 10%) auf, seltener im Gehirn (19). Zu den aufgrund von Metastasen auftretenden Symptomen gehören, entsprechend dem Ort der Metastasierung, Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen (Knochenmetastasen), Husten und Dyspnoe (Lungenmetastasen), Ikterus und Leberinsuffizienz (Lebermetastasen) oder neurologische Symptome (Hirnmetastasen) (5).

Klassifikation

Anatomische Klassifikation

Der Krankheitsverlauf lässt sich entsprechend der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in vier Stadien einteilen, basierend auf der TNM-Klassifikation (Tumor Nodus Metastasis).

Die TNM-Klassifikation gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und Metastasen (M) an (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (20)

T-Stadium		N-Stadium		M-Stadium	
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden	NX	regionärer Lymphknoten kann nicht bewertet werden (z. B. im Vorfeld entfernt)	-	-
T0	kein Tumor nachweisbar	N0	keine regionären Lymphknoten befallen	M0	kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ, nicht invasiv	N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten	-	-
T1mi	Mikroinvasion ≤ 1 mm	N2	Metastasen in fixierten axillären Lymphknoten oder klinisch apparente ipsilaterale Lymphknoten entlang der Mammaria interna in Abwesenheit von klinisch evidenten ipsilateralen axillären Lymphknoten	cM0(i+)	Tumorzellen/-reste $\leq 0,2$ mm z. B. im Blut nachweisbar ohne Symptomatik
T1	Tumor ≤ 20 mm	N3	Ipsilaterale infraklavikuläre Lymphknoten-metastasen oder Metastasen in ipsilateralen Mammaria-interna-Lymphknoten und in axillären Lymphknoten oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten	M1	Fernmetastasen $\geq 0,2$ mm nachweisbar
T2	Tumor >20 mm bis ≤ 50 mm	-	-	-	-
T3	Tumor >50 mm	-	-	-	-
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut	-	-	-	-

Weltweit wird zur Zusammenfassung ebenfalls das System der UICC genutzt (siehe Tabelle 3-2). Die Vorgaben der UICC legen fest, welchem Tumorstadium die jeweils vorliegende Kombination der T-, N- und M-Kategorien entspricht.

Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms nach UICC (20)

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 ¹	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1 ¹	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	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
¹ T0 und T1 Tumore mit Lymphknotenmetastasen wurden von Stadium IIA ausgeschlossen und als Stadium IB klassifiziert.			

Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading stellt einen weiteren wichtigen Prognosefaktor dar und gibt Auskunft über das Ausmaß der Veränderung der Tumorzelle im Vergleich zur Ursprungszelle.

Tabelle 3-3: Grading des Mammakarzinoms (21, 22)

Tubulusausbildung	Kernpolymorphie	Mitoserate	Score
>75%	gering	0-1/HPF3 (0-10/10 HPF)	1
10-75%	mittelgradig	1-2/HPF (11-20/10 HPF)	2
<10%	hoch	>2/HPF (>20/10 HPF)	3
Summenscore 3-5, Grading G1: gut differenziert, gering maligne Summenscore 6-7, Grading G2: mäßig differenziert, mäßig maligne Summenscore 8-9, Grading G3: schlecht differenziert, hoch maligne HPF: High Power Field			

Molekulare Subtypen

Seit den grundlegenden Arbeiten von Perou und Sorlie vor etwa 15 Jahren (23, 24) wird das Mammakarzinom in vier therapierelevante molekulare Subtypen eingeteilt: Luminal A und B, HER2-enriched und basal-like. Da Genexpressionsmuster noch nicht im klinischen Alltag bestimmt werden, erfolgt die Übertragung der Eigenschaften der Immunhistochemie auf die biologischen Subtypen. So wird ein HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom mit niedriger Proliferation als Luminal-A-like Subtyp bezeichnet (siehe Tabelle 3-4). Der Nachweis des Rezeptorstatus von Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptoren (PgR) auf den Tumorzellen sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors spielt somit sowohl für die Therapieplanung als auch für die Prognose-Einstufung eine wichtige Rolle (25).

Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern (5, 26)

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition
Luminal A	-	<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR-positiv • HER2-negativ • Ki67 niedrig
Luminal B	HER2-negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER-positiv und eines der folgenden Kriterien • PgR-negativ • Ki67 hoch
	HER2-positiv	<ul style="list-style-type: none"> • ER-positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki67 niedrig oder hoch
Basal like ¹	-	<ul style="list-style-type: none"> • ER und PgR-negativ • HER2-negativ
HER-2 enriched	-	<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER und PgR-negativ
¹ weitgehende Überlappung mit dem triple (dreifach) negativen Karzinom ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; Ki67: Antigen Ki-67 (Ki - Kiel); PgR: Progesteronrezeptor		

Prognostische und prädiktive Faktoren

Neben der Tumorgroße (T-Stadium), der Ausbreitung und dem Ausmaß des Tumors in die Lymphknoten (N-Stadium) sowie dem Vorliegen von (Fern-)Metastasen (M-Stadium) beeinflussen die folgenden Tumoreigenschaften die Prognose der Patientin (6, 27, 28):

- Histopathologisches Grading
- Molekulare Subtypen anhand des HR-Status, des HER2-Status und von Proliferationsfaktoren (Ki67, Mitotic Activity Index = MAI)
- Tumorgroße und Lymphknotenstatus
- Alter, Body-Mass-Index
- Lymph- und/oder Blutgefäßinvasion
- Tumorzellen im Knochenmark
- Zirkulierende Tumorzellen
- Krankheitsfreies Intervall
- Tumormasse des Rezidivs

- Ausgangstumorstadium
- Zeitraum zur Metastasierung

Gerade die sogenannten intrinsischen Subtypen der Tumorzellen, HER2 sowie die Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron, sind neben der Abschätzung der Prognose für die Therapiewahl entscheidend (siehe auch Tabelle 3-4).

Laut einem Bericht der NCCN Task Force (29) sind die meisten Mammakarzinome ER-positiv (76,3%). Die meisten der ER-positiven Mammakarzinome sind zudem auch Progesteronrezeptor (PgR)-positiv (Tabelle 3-5): so haben bei 83% der Patientinnen (N=118.349) die ER-positiven Mammakarzinome auch einen positiven PgR-Status. Insgesamt zeigten nur etwa 23% der Mammakarzinome einen negativen ER-Status (N=36.826 von insgesamt N=155.175) und davon wiederum nur 13% ER-negativen, PgR-positiven Rezeptorstatus (N=4896) (29). Der Status des Hormonrezeptors ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine adjuvante endokrine Therapie: Rezeptor-negative Tumoren werden als endokrin nicht ansprechbar angesehen (30).

Tabelle 3-5: Verteilung der molekularen Subtypen modifiziert nach (29)

Gesamt	ER+/PgR+	ER+/PgR-	ER-/PgR+	ER-/PgR-
N=155.175	N=98.463	N=19.886	N=4.896	N=31.930
Prozentualer Anteil	63,5%	12,8%	3,2%	20,6%
ER: Östrogenrezeptor, PgR: Progesteronrezeptor				

Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Der Anteil der Brustkrebs-Patientinnen mit einer Überexpression des HER2/neu-Rezeptors (HER2-positiv) liegt bei etwa 15 bis 20% (5, 31, 32). Die Mammakarzinome mit positivem HER2-Status weisen im Vergleich zu den anderen Subtypen ohne entsprechende Therapie eine insgesamt schlechtere Prognose, eine hohe Rezidivrate und ein kürzeres Überleben auf (32, 33). Der HR-positiv/HER2-negativ Subtyp ist der häufigste Subtyp mit einem Anteil von 66 bis 77% der Patientinnen (34-36). Im Vergleich zu HER2-positiven Patientinnen zeigen HER2-negative Patientinnen eine geringere Neigung zur Metastasenbildung und insgesamt eine deutlich bessere Prognose (34-37). Karzinome der luminalen Subtypen (HR-positiv) zeigen die höchste mediane Überlebenszeit bei Fernmetastasierung (Luminal A: 2,2 Monate, Luminal B: 1,6 Monate) und die beste 10-Jahres Überlebensrate (Luminal A: 70%, Luminal B: 54%) (35). Etwa 15 bis 20% der Mammakarzinome sind triplenegativ (Triple Negative Breast Cancer, TNBC), das heißt, es kann keine therapierelevante Expression von ER, PgR und des HER2 nachgewiesen werden (27, 38, 39). Die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert; zudem sind die aggressiven Tumoren häufig schlecht differenziert und weisen ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung auf (27, 38). Triplenegative Tumoren weisen die ungünstigste Prognose auf, mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr für metastasierte TNBC Patientinnen (37).

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem Wechsel des HR- oder HER2-Status kommen bzw. können die Metastasen andere Eigenschaften haben als die Primärerkrankung (40-42). Gemäß zweier retrospektiver Studien (205 Frauen an 20 Institutionen in England und 255 Patientinnen am Europäischen Institut für Onkologie in Italien) führte dies bei 12,1 bis 17,5% der Patientinnen zu einer Änderung des Behandlungsplans (42-44). Der Wechsel des HR- oder HER2-Status kann einen Einfluss auf die Prognose nehmen und folglich mit einer anderen, evtl. aggressiveren, Therapie einhergehen (42, 45, 46). Entsprechend der deutschen Leitlinie sollte demnach im „Im Vorfeld einer Therapie [...] – falls möglich – eine Histologie der Läsion gewonnen werden, um Dignität sowie ggf. Hormonrezeptorstatus und HER2-Status erneut zu bestimmen“ (6). Diese Empfehlung spiegelt sich auch in den aktuellen Datenerhebungen der AGO und den Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO) wieder (10, 47). Nur dieses Vorgehen ermöglicht eine individualisierte und zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation. Auf Basis der beiden retrospektiven Studien wäre eine größere Konsequenz in Bezug auf den Einfluss der Therapie sowie des Behandlungsplanes erstrebenswert.

Unter dem Begriff „lokal fortgeschritten oder metastasiert“, entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes werden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung zusammengefasst, das heißt einem nicht-operablen, mit kurativer Intention resektablem oder durch Strahlentherapie behandelbarem Primärtumor oder Rezidiv.

Insgesamt erkranken in Deutschland jährlich rund 70.000 Frauen an Brustkrebs (1). Wird der Tumor rechtzeitig erkannt und gemäß der Leitlinienempfehlungen richtig behandelt, sind viele der Brustkrebsfälle dank der in den letzten Jahren verbesserten Therapiemöglichkeiten heilbar. Viele Patientinnen werden heute durch flächendeckende Programme mit verbesserten Methoden zur Frühdiagnostik in einem frühen Stadium der Erkrankung diagnostiziert und bleiben nach kurativer Therapie des primären Mammakarzinoms mit einer mehrjährigen adjuvanten endokrinen Therapie rezidivfrei (6, 47). Anders als bei vielen anderen Krebstypen muss jedoch bei Brustkrebs nach Behandlung der Primärerkrankung, insbesondere beim HR-positivem Mammakarzinom, auch nach längerer Zeit noch mit dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Metastasen gerechnet werden. Eine Analyse des TRM aus den Jahren 1978 bis 2003 zeigt, dass von insgesamt 33.771 M0-Patientinnen, die in den Jahren 1978 bis 2003 mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose 5.490 (16%) Patientinnen Metastasen entwickelten (48). Allerdings konnte auch festgestellt werden, dass der Anteil der Metastasierung insgesamt rückläufig ist (siehe Abschnitt 3.2.3), was dem flächendeckenden Screening sowie den verbesserten Behandlungsoptionen im adjuvanten Stadium zugeschrieben wird. Die aktuellste Metastasierungsrate des TRM, bezogen auf den Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose, beträgt 11,4% (49). Die Rate der Metastasierung unterscheidet sich zwischen den verschiedenen intrinsischen Subtypen. Demnach wurde bei allen Patientinnen mit einem Luminal A-like Tumor nach fünf Jahren lediglich bei 2% ein Lokalrezidiv, bzw. eine Fernmetastase diagnostiziert, dagegen hatten 10% der HER2-positiven (non-Luminal) Patientinnen und 13% der triplenegativen Patientinnen ein Lokalrezidiv und 10% bzw. 14% eine Fernmetastase (50).

In den meisten Industrieländern liegt aufgrund der intensivierten Früherkennung und Aufklärung sowie der verbesserten Screening-Methoden der Anteil von Brustkrebsfällen, die bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen auswiesen, bei 5 bis 10% (51). Die Häufigkeit und Lokalisation von Rezidiven hängen dabei vom initialen Tumorstadium, der Vortherapie und der Tumorbiologie ab. Die Prognose des metastasierten Brustkrebses ist, verglichen mit frühen Stadien, schlecht. Das mediane Überleben nach initialer Diagnose liegt bei 20 bis 28 Monaten, wobei die Dauer wesentlich von der Art der Metastasierung und der Tumorbiologie abhängt (52, 53). In Deutschland sterben pro Jahr rund 18.000 Frauen an metastasiertem Brustkrebs (52). Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nach Angaben des Tumorregisters München ab Progression 48,8% beim Lokalrezidiv, 34,2% beim Lymphknotenrezidiv und 19,1% bei Metastasierung (beobachtetes Überleben von 8.365 Patienten im Zeitraum von 1988 bis 2013) (54). Insgesamt liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach initialer Diagnose des metastasierten Brustkrebs zwischen 13 und 27% (9, 49, 52). Die Dauer der Krankheitskontrolle unter einer endokrinen Erstlinientherapie im fortgeschrittenen Stadium beträgt ca. 9 bis 15 Monate und verkürzt sich in folgenden Therapielinien weiter (2, 55-62).

Bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs ist trotz verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung unwahrscheinlich oder nur in Einzelfällen zu erreichen. Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation sind rein palliativ: Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Krankheitskontrolle, Verlängerung der progressionsfreien Zeit, Symptomlinderung, Optimierung der Lebensqualität, Stabilisierung des Gesundheitszustandes, Schmerzminderung und Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie (5, 6, 8, 10, 47, 63, 64). Das oberste Therapieziel der individualisierten Behandlung sollte die langfristige Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und maximale Symptomkontrolle sein (6, 9). Therapieentscheidungen in der palliativen Situation sind das Ergebnis einer mitunter schwierigen Nutzen-Risiko-Abwägung und müssen das Alter und die häufig auftretenden Begleiterkrankungen ebenfalls berücksichtigen. Bei 44,1% der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom treten Begleiterkrankungen auf, 28,4% davon weisen eine kardiale Begleiterkrankung auf (65). Gegebenenfalls werden auch weitere supportive, palliative Maßnahmen zugezogen, wie adäquate Schmerztherapie, Antidepressiva und die empathische Patientenbetreuung, um die Begleitsymptome in der metastasierten Situation zu lindern (66). Eine Krankheitsprogression selbst geht häufig mit psychischer Belastung wie Trauer und Depression einher; eine Verlängerung der Krankheitskontrolle bzw. Verlangsamung der Krankheitsprogression verzögert somit gleichzeitig das Auftreten neuer oder verstärkter Symptome und verlängert die Zeit bis zum Notwendigwerden von Therapieumstellungen mit neuen, beeinträchtigenden Nebenwirkungen oder Krankenhausaufenthalten (66). Wesentliche Aufgabe der klinischen Forschung ist es daher, weitere wirksame und verträgliche (Kombinations-) Therapien zu entwickeln, die auch das Auftreten einer möglichen Resistenz bei endokriner Therapie (primäre bzw. sekundäre Resistenz) verhindern bzw. möglichst lange verzögern können (2).

Derzeitige Behandlungsstandards

Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl und als Behandlungsstandard (5, 6, 10, 27, 47, 52, 63, 67-70).

Der Stellenwert der endokrinen Therapie als Behandlungsstandard unabhängig vom Metastasierungsort wird in internationalen Leitlinien auch für HR-positive, HER2-negative Patientinnen mit viszerale Metastasen betont (47, 51). Es konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie auch bei Patientinnen mit viszerale Metastasen eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei Patientinnen ohne viszerale Metastasen aufweist, sofern kein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild vorliegt (71). Die Zielpopulation von Palbociclib umfasst Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom und ist in zwei Anwendungsgebiete aufgeteilt (vgl. Abschnitt 3.1.1). Das vorliegende Modul 3 A bezieht sich auf Anwendungsgebiet A: die Anwendung von Palbociclib in Kombination mit Letrozol als initiale endokrin-basierte Therapie.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Nach aktuellem Stand gilt die endokrine Therapie international als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit („Goldstandard“) bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs; unter der Voraussetzung gleichzeitiger Suppression der ovariellen Funktion (z. B. mittels ovarieller Ablation oder Einsatz von Gonadotropin Releasing Hormone [GnRH-Analoga]) auch bei prä- und perimenopausalen Patientinnen (6, 8, 10, 72). Allerdings sprechen nur etwa 30% (17 bis 45%, je nach Therapie) der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom bei Erstbehandlung mit endokriner Therapie mit objektivem Rückgang des Tumors an, bei weiteren etwa 20% zeigt sich zumindest eine Stabilisierung des Zustands (55-57, 73). Demnach besitzen 44 bis 62% der postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs eine primäre Tamoxifen-Resistenz (55-57, 73). Wiederum 41 bis 51% der postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs weisen eine primäre Resistenz gegenüber einem der Aromatase-Inhibitoren (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) auf (55-57, 73). Bis zu 50% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom sprechen jedoch initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder *de novo* Resistenz;) oder entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz) (74-80). Primäre oder de

novo Resistenz umfasst einen Rückfall während der ersten beiden Jahre auf adjuvanter endokriner Therapie oder Progress während der ersten sechs Monate endokriner Erstlinientherapie (47). Bei der sekundären Resistenz tritt der Rückfall während adjuvanter endokriner Therapie, aber nach Ablauf der ersten beiden Jahre oder den Rückfall innerhalb der ersten zwölf Monate nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie auf oder es gibt einen Progress mindestens sechs Monate nach Therapiestart einer endokrinen Erstlinienbehandlung (47). Des Weiteren spielen Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten gegenüber gegenwärtig verfügbaren Therapieoptionen eine Rolle (47).

Durch die Erfolge in der adjuvanten Behandlung konnte die Überlebenszeit verlängert und die Rate an Metastasierungen gesenkt werden (48). Damit verbunden fand allerdings über die Zeit eine negative Selektion von Patientencharakteristika statt, d. h., dass die Patientinnen, die unter den verbesserten Therapiebedingungen noch Metastasen ausbilden, überwiegend diejenigen sind, die bereits zur Erstdiagnose das ungünstigere Risikoprofil aufwiesen (81).

Zudem hat laut Auswertungen des TRM eine Verschiebung in der Art der Metastasierung stattgefunden: Insbesondere „leichtere“ Fälle von Metastasierung, die Knochenmetastasen, werden durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Leber- und Hirnmetastasen stattfindet (48). Diese Faktoren tragen dazu bei, dass sich trotz verbesserter Behandlungsoptionen die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im metastasierten Stadium nicht verbessert hat. Während das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben für Frauen mit invasivem Brustkrebs in den letzten drei Dekaden auf 83% anstieg (2004 bis 2008), hat sich das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs nicht verändert und ist mit ca. 21% gleich geblieben (82). Sowohl die Registerdaten aus München als auch aus dem Saarland legen nahe, dass sich das Überleben für metastasierte Patientinnen in den letzten 20 bis 30 Jahren nicht verbessert hat (52, 82, 83). Momentan liegt demnach der höchste Bedarf für verbesserte Therapieoptionen in der metastasierten Situation (81).

Für das lokal fortgeschrittene/metastasierte HR-positive, HER2-negative Mammakarzinom ist die endokrine Therapie mit den verschiedenen Vertretern der Substanzklassen Antiöstrogene (Östrogenrezeptor-Antagonisten und Aromatase-Inhibitoren) und GnRH-Analoga gemäß Leitlinien die Therapie der Wahl. Zelluläre Ausweichmechanismen, die die medikamentöse Blockade des Östrogenrezeptor-Weges durch Überregulation anderer Signalwege umgehen, führen zu den beschriebenen primären und sekundären Resistenzen gegenüber endokrinen Therapien mit folgender Krankheitsprogression und stellen nach wie vor eine erhebliche klinische Herausforderung dar (47). In Relation zu den anderen molekularen Subtypen, zeigt sich der HR-positive, HER2-negative Subtyp zwar als positiver prognostischer Faktor, eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter einer endokrinen Mono- oder Kombinationstherapie vs. einer tamoxifenbasierten Therapie ist bisher in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom nicht gelungen (55-58). Trotz des hohen Stellenwertes der Aromatase-Inhibitoren in der Erstlinienbehandlung des

fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms, scheinen die Möglichkeiten der endokrinen Therapien ausgeschöpft und es besteht dringender Bedarf an neuen, wirksamen und verträglichen (Kombinations-)Therapien, zumal seit mehr als zehn Jahren keine neuen Therapien mehr für die Behandlung in der Erstlinie auf den Markt gebracht wurden. Nur bei Ausschöpfung aller endokrinen Therapien sowie in Situationen, die eine rasche Remission erfordern, erscheint der Einsatz von Chemotherapeutika mit allen damit verbundenen Toxizitäten gerechtfertigt (84). Chemotherapie geht oftmals mit einer kurz- und langfristigen verminderten Lebensqualität und starken Nebenwirkungen einher (10, 85, 86) und ist häufig mit Angst vor einer Therapie verbunden. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie stellt für die Patientinnen demnach eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen dar und ist dadurch in hohem Maße patientenrelevant.

Die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinom stellt eine große Herausforderung mit entsprechend hohem medizinischen Bedarf dar (47). Ziele einer effektiven Behandlung im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium umfassen u. a. den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität, maximale Symptomkontrolle, die Verhinderung schwerer Komplikationen, eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und, wenn möglich, auch eine Verlängerung der Lebenszeit (4, 6, 10, 47, 87). Die infolge einer endokrinen Therapie auftretenden Resistenzen beruhen häufig auf der Aktivierung von alternativen Signalwegen, die zu einem Erhalt der hohen Aktivität der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (Cyclin-Dependant Kinases 4/6, CDK4/6) und der damit verbundenen Tumorbeteiligung führen. Für die Therapie des HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms wurden daher nicht-endokrine Wirkstoffe entwickelt, die in Kombination mit einer endokrinen Therapie zusätzlich den PI3K/mTOR Signalweg (z. B. Everolimus) oder eine Zellzyklusdysregulation auf der Ebene der erhöhten CDK4/6-Aktivität (z. B. Palbociclib) inhibieren (88-90).

Palbociclib (PD-0332991) ist ein zielgerichtetes small molecule und ein reversibler, oralapplizierbarer, hoch selektiver CDK4/6-Inhibitor. Als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren verhindert Palbociclib die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese und Hyperproliferation der Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase, vorzugsweise in luminalen Brustkrebszellen (91, 92). In präklinischen Studien konnten synergistische Effekte mit dem selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen gezeigt werden. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Zellen mit Resistenzen gegen Antiöstrogen-Therapie sowohl auf Palbociclib alleine als auch auf die Kombinationstherapie ansprechen (91). Hier schließt Palbociclib eine therapeutische Lücke. Durch Kombination mit einer endokrinen Therapie werden Resistenzen verzögert und die Wirksamkeit im Vergleich zur endokrinen Monotherapie erhöht.

Das Potential und die Effektivität von Palbociclib wurde in den klinischen Studien PALOMA-1, -2 und -3 bei Frauen mit lokal metastasiertem/fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom überprüft und bestätigt (93-95). Zudem bekräftigen die Ergebnisse der Phase-III-Studie PALOMA-2 die Wirksamkeitsbelege für die Kombination

Palbociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol plus Placebo bei postmenopausalen Frauen mit lokal metastasiertem/fortgeschrittenem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die nicht eine frühere systemische Behandlung für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten hatten (96).

In der Erstlinienbehandlung ist Palbociclib der erste, hochselektive, reversible und oral verfügbare CDK 4/6-Inhibitor seiner Klasse, der synergistisch zusammen mit Letrozol agiert und in behandlungsnaiven Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs im Vergleich mit Letrozol alleine zu einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) und somit zur Verzögerung eines Therapiewechsels bei gleichzeitig gut tolerier- und behandelbarem Toxizitätsprofil und zu keiner signifikanten Verschlechterung des Schmerzprofils führt (97). In vorbehandelten Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs führte die Kombination Palbociclib plus Fulvestrant im Vergleich mit Fulvestrant alleine zu einem signifikant verlängerten PFS bei gleichzeitig gut tolerier- und behandelbarem Toxizitätsprofil und unter Beibehaltung der allgemeinen Lebensqualität (vgl. Modul 3 B des vorliegenden Dossiers).

Palbociclib wird darüber hinaus unabhängig von der Behandlungslinie in oraler Dosierung 1x täglich eingenommen (21 Tage 1x täglich gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause); eine Vorbehandlung oder Initiierungs-dosis ist nicht erforderlich.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Das Mammakarzinom wird nach der ICD-10, German Modification, als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, [Mamma]) codiert und erfasst (98).

Für Deutschland existiert bislang noch keine vollständige und flächendeckende Erfassung aller Krebserkrankungen. Diese erfolgt vielmehr in den Krebsregistern der einzelnen Bundesländer. Alle epidemiologischen Krebsregister Deutschlands sowie die im Robert Koch-Institut (RKI) angesiedelte Dachdokumentation Krebs arbeiten in der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zusammen und verfassen länderübergreifende Berichterstattungen, wie den in periodischer Abfolge publizierten Bericht „Krebs in Deutschland“ (1). Das RKI und das Deutsche Statistische Bundesamt (Destatis)

sind gemeinsame Träger der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und publizieren den Report „Gesundheit in Deutschland“ (99).

Mit rund 70.000 verzeichneten Neuerkrankungen im Jahr 2012 ist der Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mindestens 5.500 *in situ* Tumoren (1). Brustkrebs ist zudem die häufigste Todesursache bei deutschen Frauen. Der Anteil an der tumorbedingten Letalität beträgt 17,4%. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (1).

Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

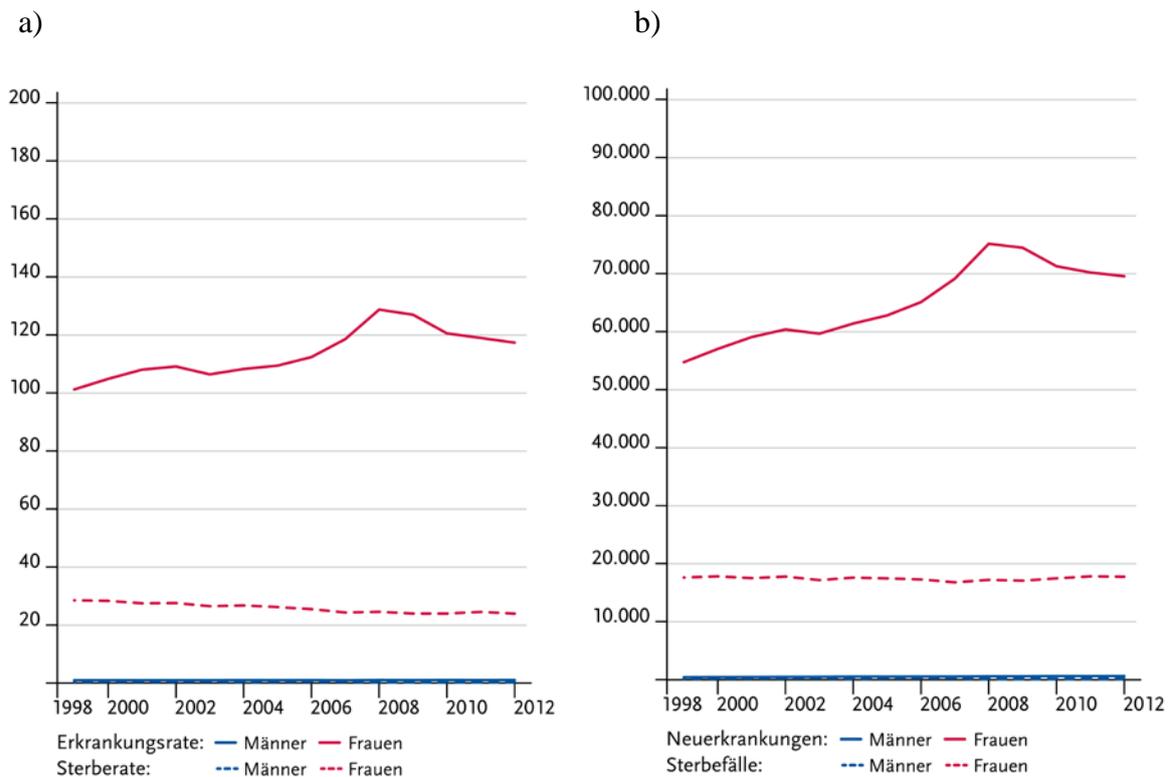


Abbildung 3-1: a) Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2012; b) Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2012

Quelle: (1)

Im Jahr 2003 wurde das nationale Gesundheitsziel „Brustkrebs: Mortalität vermindern, Lebensqualität erhöhen“ formuliert. Es soll dazu beitragen, dass die Potenziale zur Steigerung der Lebenserwartung und Lebensqualität bei Brustkrebs erkrankungen besser ausgeschöpft werden. Im Zuge dessen wurde auf Beschluss des Bundestages zwischen 2005 und 2009 das Mammographie-Screening für Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland eingeführt. Nach Einführung des Mammographie-Screenings ab 2005 sind die registrierten Erkrankungsraten in Deutschland zunächst sprunghaft angestiegen, seit 2009 allerdings wieder rückläufig (1).

Es konnten vermehrt Tumoren im Frühstadium entdeckt werden. Dagegen war die Rate der fortgeschrittenen Tumoren (Stadium II bis IV nach UICC-Klassifikation) nach vorübergehendem Anstieg zuletzt deutlich rückläufig und ist 2011 erstmals leicht unter das Ausgangsniveau gesunken (99).

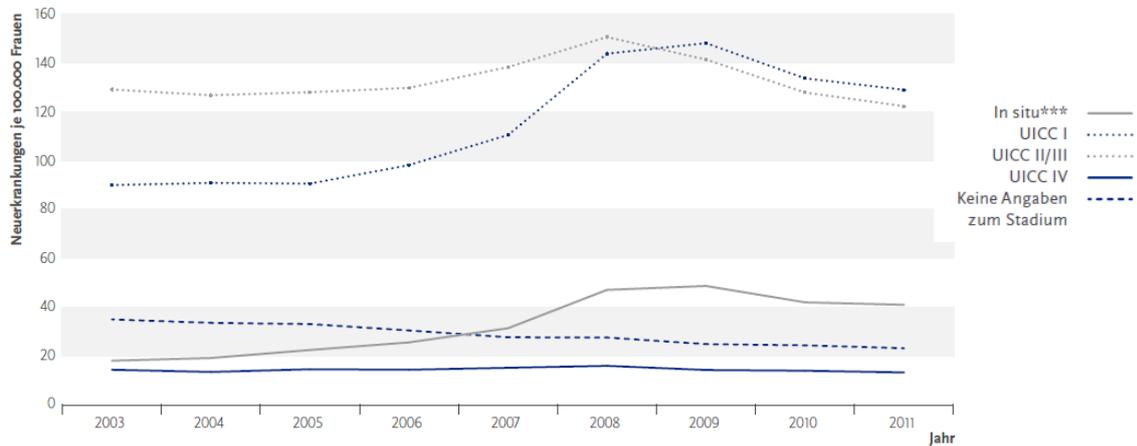


Abbildung 3-2: Altersstandardisierte Brustkrebsneuerkrankungsrate nach UICC-Stadien für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland (alte Europastandard-Bevölkerung) 2003 bis 2011.

Datenbasis: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI.

Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem vierten Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, jedoch sind fast drei von zehn betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt (1, 9).

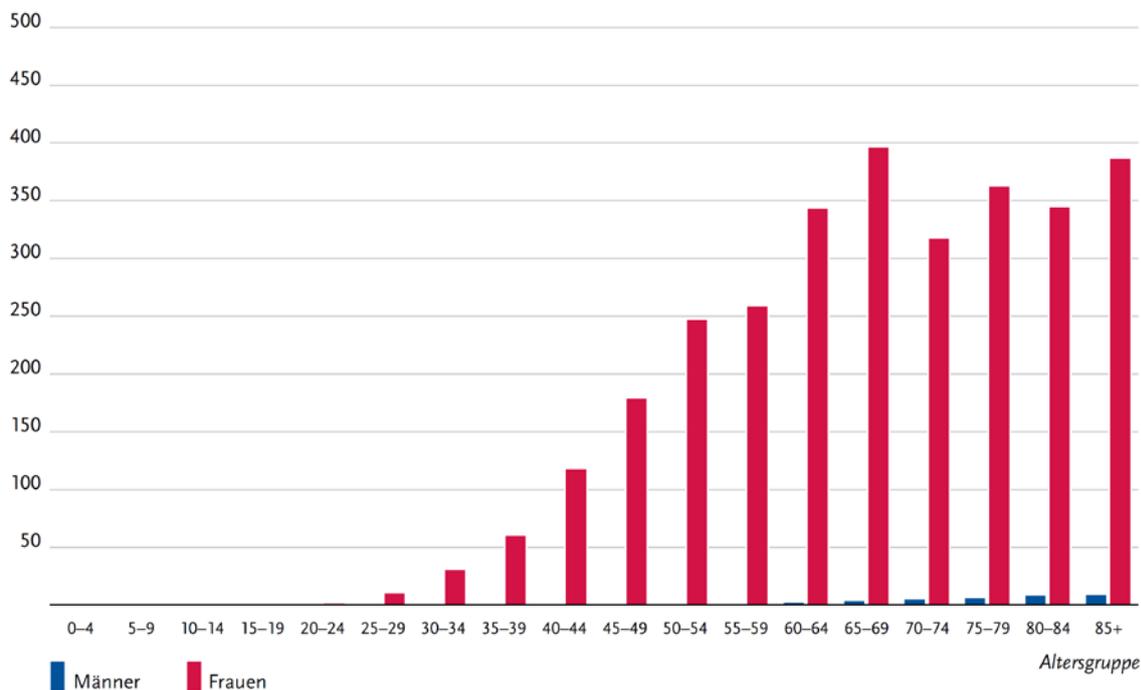


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2011 bis 2012

Quelle: (1).

Durch Verbesserungen der Früherkennung und Fortschritte in der Therapie konnten zum einen die Überlebenschancen verbessert werden, zum anderen zeichnet sich ein Rückgang in der Erkrankungsrate an fortgeschrittenen Tumoren ab (1). Die Brustkrebs-Mortalitätsrate ist in Deutschland seit Ende der 1990er Jahre rückläufig (100). Nach Schätzungen des ZfKD liegt derzeit die Wahrscheinlichkeit, die ersten fünf Jahre nach einer Brustkrebsdiagnose zu überleben bei 87% (relative 5-Jahres-Überlebensrate).

Bisher nicht verbessert hat sich die Überlebenszeit der Frauen, bei denen metastasierter Brustkrebs diagnostiziert wird: dies wird durch eine negative Selektion von Risikofaktoren im Zuge einer verbesserten adjuvanten Therapie und damit aggressiver werdenden Erkrankungen erklärt (81). Insbesondere „leichtere“ Fälle von Metastasierung, die Progression durch Knochenmetastasen, wird durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Leber- und Hirnmetastasen stattfindet (48).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate wird derzeit von Tumorzentrum München mit 20,8% bei Patientinnen mit einer Metastase als erster Progression angegeben (9). Diese Angabe deckt sich mit der Auswertung des Tumorregisters des Saarlands von Patienten, die 1972 bis 2007 mit Brustkrebs diagnostiziert wurden. Während das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben für Frauen mit invasivem Brustkrebs in den letzten drei Dekaden auf 83% anstieg (2004 bis 2008), hat sich das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs nicht verändert und ist mit ca. 21% gleich geblieben (82).

Anwendungsgebiet von Palbociclib

Das Anwendungsgebiet von Palbociclib liegt in dem Bereich des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms, der sich nach wie vor durch einen hohen therapeutischen Bedarf auszeichnet.

Palbociclib (IBRANCE) ist angezeigt zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor (Anwendungsgebiet A)
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1)(Anwendungsgebiet B)

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf Anwendungsgebiet A, und damit auf Frauen, die noch keine Behandlung für ihren HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasierten Brustkrebs erhalten haben. Es wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Die Herleitung der Anzahl postmenopausaler Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs innerhalb der deutschen Bevölkerung, die noch keine Erstlinienbehandlung erhalten haben, erfolgt in fünf Schritten:

- 1) Schritt 1: Patientinnen mit Brustkrebs gesamt
- 2) Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs
- 3) Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs
- 4) Schritt 4: Unterscheidung der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs nach Menopausenstatus (prä-/peri bzw. postmenopausal)
- 5) Schritt 5: Patientinnen, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen

Schritt 1: Patientinnen mit Brustkrebs gesamt

Zur epidemiologischen Ableitung der Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation wird von der Gesamtzahl der an Brustkrebs erkrankten Frauen in Deutschland ausgegangen. Da weder in den öffentlich verfügbaren Quellen des RKI noch in denen der Landesregister Angaben für die Jahresprävalenz von Brustkrebs für das Jahr 2016 zu finden waren, wurde die prognostizierte Inzidenz des RKI für das Jahr 2016 als Untergrenze gewählt. Diese beträgt 65.500 Brustkrebs-Neuerkrankungen im Jahr.

Als Obergrenze wurde die 5-Jahres-Prävalenz mit 317.200 (RKI für 2012) zugrunde gelegt (Tabelle 3-6). Da in die 5-Jahres-Prävalenz die Neuerkrankungen über fünf Jahre eingehen, ohne dass die Sterberate berücksichtigt wird, wird hier eine Korrektur dahingehend vorgenommen, dass die Sterbefälle an Brustkrebs für fünf Jahre subtrahiert werden, unter der Annahme, dass diese sich über fünf Jahre nicht wesentlich verändern (Abbildung 3-1). Dies ist als eher konservative Schätzung anzusehen, da die Todesfälle von Brustkrebspatientinnen, die nicht unter dem ICD-10 C50 kodiert werden, nicht mitgerechnet sind.

- 5-Jahres-Prävalenz ICD-10 C50 für 2012: 317.200
- Sterbefälle ICD-10 C50 für 2012: 17.748
- Sterbefälle ICD-10 C50 in fünf Jahren: 88.740
- Prävalenz: 5-Jahres-Prävalenz minus Sterbefälle (5 J.)=317.200-88.740=228.460

Schritt 1:		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2016)	Oberer Wert (5-Jahres- Prävalenz 2012 minus Sterbefälle)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		65.500	228.460

Tabelle 3-6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Deutschland, ICD-10 C50 (1)

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	600	70.190	620	69.550	700	65.500
rohe Erkrankungsrate ¹	1,5	170,8	1,6	169,1	1,7	158,1
Standardisierte Erkrankungsrate ^{1, 2}	1,0	119,0	1,1	117,4	1,1	106,6
mittleres Erkrankungsalter ³	71	64	71	64		
Sterbefälle	159	17.815	150	17.748		
rohe Sterberate ¹	0,4	43,4	0,4	43,2		
Standardisierte Sterberate ^{1, 2}	0,3	24,6	0,3	23,9		
5-Jahres-Prävalenz	2.200	316.800	2.300	317.200		
	nach 5 Jahren		nach 10 Jahren			
absolute Überlebensrate (2011 – 2012) ⁴	64	80 (76-81)	43	66 (62-68)		
relative Überlebensrate (2011 – 2012) ⁴	78	88 (83-89)	65	82 (79-83)		

¹ je 100.000 Personen; ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung; ³ Median; ⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs

Aus der geschätzten Anzahl der Brustkrebspatientinnen in Deutschland mit der Anzahl von Neuerkrankungen für 2016 (65.500) als Unter- und der nach unten korrigierten 5-Jahres-Prävalenz (228.460) als Obergrenze, folgt die Ableitung für das fortgeschrittene/metastasierte Stadium. Unter dem Begriff „lokal fortgeschritten/metastasiert“ entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes werden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung zusammengefasst, d. h. einem nicht-operablen, mit kurativer Intention resektablem oder durch Strahlentherapie behandelbarem Primärtumor oder Rezidiv. Als nicht-kurabel wird hier zum Zweck der Ableitung der Patientenzahl der Zielpopulation ein Lymphknotenbefall N3 (damit UICC-Stadium IIIC) angesehen, der definiert ist durch: ≥ 10 Lymphknoten der Axilla und/oder Befall infra- oder supraklavikulärer Lymphknoten. Aufgrund dessen besteht für die Patientinnen ein extrem hohes Risiko für eine Metastasierung. Die Tumorausdehnung dagegen erlaubt – für sich gesehen (z. B. T4 im UICC-Tumorstadiums IIIB) – keine verlässliche Prognose auf das mögliche Therapieziel (kurativ oder palliativ). Demzufolge

wird aus der UICC-Klasse III das Stadium IIIC (jedes T, N3, M0) zur Herleitung für die Zielpopulation mit fortgeschrittener Erkrankung ausgewählt. Metastasierter Brustkrebs geht in die UICC-Klasse IV ein (5).

Im Folgenden wird die Zielpopulation entsprechend UICC-IIIC und -IV abgeleitet.

Anteil de novo Metastasierungsrate

Die Angaben der einzelnen Landesregister liegen zwischen 5 und 7% für de novo-Metastasierungen. Der Mittelwert aus allen Registern für den Anteil an primär metastasiertem Brustkrebs beträgt 6,3%, wobei die Angabe aus dem Tumorregister Schleswig-Holstein mit 7,1% am höchsten liegt. Diese Zahl wird den weiteren Berechnungen zugrunde gelegt und stellt eher eine konservative Schätzung dar. Im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Analyse des Tumorregisters München (TRM), die 8228 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom (diagnostiziert zwischen 2000 und 2014) einschloss, wurde die Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen dargestellt. Demnach wiesen Luminal A-like Tumoren mit ca. 3% den geringsten Grad primärer Fernmetastasierung auf, gefolgt vom triplenegativen Subtyp (6%) und vom Luminal B-like (HER2-negativ) Subtyp mit 7,2%. Der höchste M1-Anteil fand sich bei den HER2-positiven Subtypen (Luminal B-like [HER2-positiv] mit 10% und HER2-positiv [non-Luminal] mit 13%) (101). Aus dieser Aufspaltung nach Subtypen wird deutlich, dass die Luminal A-like Tumoren der Zielpopulation mit 3% sowie der Luminal B-like (HER2-negative) Subtyp mit 7,2% eine verhältnismäßig geringere Metastasierung bei Erstdiagnose aufweisen als die anderen Subtypen. Da sich die Angabe des Tumorregisters Schleswig-Holstein von 7,1% aus der Gesamtheit aller Subtypen ergibt, ist dies ein weiteres Argument dafür, dass die Zahl eher eine Überschätzung darstellt.

In einem Übersichtsartikel zu Brustkrebs-Metastasen wird eine Metastasierungsrate bei Erstdiagnose mit 6 bis 10% angegeben (2, 102), allerdings bezieht sich diese Publikation auf die Vereinigten Staaten.

Anteil Metastasierungsrate im Verlauf

Die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von Metastasen bezogen auf Patientinnen, die bei Primärdiagnose noch frei von Metastasen (M0) waren, sowie die Art der Metastasen haben dagegen im Verlauf der letzten Jahre eine Wandlung unterlaufen. Dies wird in einer Analyse von Daten des TRM aus den Jahren 1978 bis 2003 belegt. Von insgesamt 33.771 M0-Patientinnen, die in den Jahren 1978 bis 2003 mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, entwickelten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose 5.490 (16%) Metastasen (48). Durch weitere Unterteilung der Daten in drei verschiedene Erhebungsphasen konnte festgestellt werden, dass der Anteil der Metastasierung rückläufig ist, eine Tatsache die dem flächendeckenden Screening sowie den verbesserten Behandlungsoptionen im adjuvanten Stadium zugeschrieben wird: Während in der Phase von 1978 bis 1984 insgesamt 27% der M0-Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre Metastasen entwickelten, waren es im Zeitraum von 1995 bis 2003 nur noch 15%. Gleichzeitig fand aber ein Wandel zugunsten der

hochletalen Lebermetastasen und der Metastasen des zentralen Nervensystems statt, so dass sich die Prognose für die Patienten, die an Metastasen erkranken, nicht verbessert hat.

Da die Metastasierungsrate von der Vorbehandlung in der in der adjuvanten Therapiesituation abhängig ist, und gerade in der Behandlung der Primärerkrankung in den letzten Jahren große therapeutische Erfolge erzielt wurden, ist es momentan nicht möglich eine genaue Angabe zu einer derzeit aktuellen Metastasierungsrate zu machen. Es wird hier näherungsweise die aktuellste Metastasierungsrate bezogen auf den Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose des TRM mit 11,4% herangezogen (49). Nach einer Aufspaltung gemäß intrinsischer Subtypen aus oben genannter Analyse des TRM (vgl. Anteil *de novo* Metastasierung) liegt die Rate an Metastasierung von M0 zu M1 für Patientinnen mit Luminal A-like Tumor lediglich bei 2%, für Luminal B-like (HER2-negativ) bei ca. 6% (50). Damit stellt der subtypenübergreifende Wert von 11,4% eher eine Überschätzung dar. Dieser Wert wird gestützt durch die Angabe von 10% für Metastasierungen, die aus der Analyse einer repräsentativen Zentrumsbefragung an 25% aller Einrichtungen in Deutschland aus dem Jahr 2014 hervorgeht (103).

Aus einer Häufigkeit von 7,1% Metastasierung bei Erstdiagnose, die ebenfalls einen konservativen Ansatz darstellt, weil der Wert aus Schleswig-Holstein den höchsten unter den Landesregistern darstellt, und einer Wahrscheinlichkeit von 11,4%, aus einer diagnostizierten M0-Erkrankung Metastasierung zu entwickeln, ergibt sich eine Rate an Metastasierung von 18,5%.

Anteil fortgeschrittene Brustkrebserkrankungen mit nicht kurativer Intention

Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium gemäß Label werden am besten durch UICC-Stadium IIIC abbildet. In die Zulassungsstudien wurden nur Patientinnen aufgenommen, die nicht mehr für eine Resektion oder Radiotherapie mit einer kurativen Intention geeignet waren (104, 105). Diese Situation wird am besten durch einen Lymphknotenbefall von N3 und damit UICC-Stadium IIIC abgebildet, wohingegen die Tumorausdehnung für sich (z. B. T4 in UICC-Stadium IIIB) weniger für eine Prognose hinsichtlich kurativer oder palliativer Intention geeignet ist.

Eine entsprechende Differenzierung des UICC-Stadiums III in A, B und C weist ausschließlich das Krebsregister von Baden-Württemberg aus. Im Jahresbericht 2009 des Krebsregisters von Baden-Württemberg werden von 3.687 Brustkrebs-Patientinnen 132 dem Stadium IIIC zugeordnet. Dies entspricht einem Anteil von 3,6% an allen Brustkrebserkrankungen (106).

Zur Berechnung des Anteils an lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs werden im Folgenden die Raten für das lokal fortgeschrittene UICC Stadium IIIC (3,6%) und das metastasierte Stadium (18,5%) addiert.

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2016)	Oberer Wert (5-Jahresprävalenz 2012 minus Sterbefälle)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		65.500	228.460
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs	Anteile 3,6% +18,5% =22,1%	14.475	50.489

Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs

Zur Bestimmung des Anteils an Mammakarzinomen mit dem Rezeptorstatus gemäß Anwendungsgebiet wurden die öffentlich zugänglichen speziellen Auswertungen des Tumorregisters (107) München herangezogen. In die Auswertung eingeschlossen wurden Patientinnen aus den Diagnosejahren 2002 bis 2013. Von den 5.606 analysierten metastasierten Brustkrebspatientinnen hatten 4.194 Patientinnen einen positiven Hormonrezeptorstatus (79,3%) und 3.064 einen HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus (64,5%). Der weiteren Berechnung wird entsprechend ein Anteil von 64,5% für HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus zugrunde gelegt.

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2016)	Oberer Wert (5-Jahresprävalenz 2012 minus Sterbefälle)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		65.500	228.460
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs	22,1%	14.475	50.489
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR- positivem, HER2- negativem Brustkrebs	64,5%	9.336	32.565

HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor

Schritt 4: Aufteilung der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs nach Menopausen-Status (prä-/peri- bzw. postmenopausal)

Aus a) der Altersverteilung der Brustkrebsinzidenz des GEKID, b) den Brustkrebsfällen des TRM sowie jeweils der Annahme eines durchschnittlichen Menopausenalters von 52 Jahren (108), wurde der Anteil von prä- und perimenopausalen Frauen gegenüber postmenopausalen Frauen an Brustkrebskrankungen ermittelt.

zu a):

Tabelle 3-7: Altersspezifische bundesweite Brustkrebsfällen aufgrund der Inzidenzen in 5-Jahres-Altersklassen (109):

Alter	Inzidenzrate pro 100.000 Frauen (2012) [Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) 2013]	Weibliche Bevölkerung (2015) [Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2015]	Brustkrebsfälle 2015 (Schätzung)
0-4	0	1.688.000	0
5-9	0	1.699.000	0
10-14	0,12	1.766.000	2
15-19	0,11	1.976.000	2
20-24	2,16	2.171.000	47
25-29	12	2.567.000	308
30-34	29,37	2.496.000	733
35-39	59,41	2.425.000	1.441
40-44	119,1	2.456.000	2.925
45-49	179,1	3.211.000	5.751
50-54	245,66	3.441.000	8.453
55-59	254,97	3.024.000	7.710
60-64	325,63	2.674.000	8.707
65-69	373,47	2.254.000	8.418
70-74	305,42	2.124.000	6.487
75-79	363,81	2.376.000	8.644
80-84	328,73	1.502.000	4.938
85+	358,5	1.538.000	5.514
Gesamt	165,84	41.391.000	68.643

Da die genaue Verteilung innerhalb der Altersgruppe 50 bis 54 Jahre nicht ersichtlich ist, wird die Untergrenze für den Menopauseneintritt konservativ mit einem Alter von 50 Jahren angesetzt (zahlreiche Patientinnen mit einem Mammakarzinom können in Folge der Therapien auch früher in die Menopause eintreten). Die Verwendung der Untergrenze wird gestützt durch die Angabe der Deutschen Menopausegesellschaft e.V. mit einem Menopausenalter von durchschnittlich 51,4 Jahren (110). Mit dem cut-off von 50 Jahren wird so ein Anteil von a) 85,8% postmenopausalen Frauen an allen Brustkrebserkrankungen ermittelt bzw. 14,2% an prä- oder perimenopausalen Frauen.

zu b) Einen ähnlichen Wert ergibt die Analyse von Daten, die 1998 bis 2013 über das TRM erhoben wurden:

Tabelle 3-8: Altersverteilung nach 5-Jahres-Altersklassen für 1998 bis 2013 (Death Certificate Only) (111)

Alter	Anzahl
0-4	1
5-9	0
10-14	0
15-19	1
20-24	23
25-29	203
30-34	590
35-39	1.509
40-44	3.010
45-49	4.464
50-54	5.109
55-59	5.712
60-64	6.927
65-69	6.898
70-74	5.405
75-79	4.555
80-84	3.519
85+	3.800
Gesamt	51.726

Bei Einschluss der 50- bis 54-Jährigen in die Population der postmenopausalen Frauen ergibt sich eine Rate von b) 81,05% postmenopausalen Patientinnen an der Gesamtzahl der 1998 bis 2013 im TRM erfassten Brustkrebsfälle.

Von den beiden ermittelten Werten für den Anteil von postmenopausalen Frauen an allen Brustkrebserkrankungen, a) 85,8% über GEKID/Destatis und b) 81,05% aus Daten des TRM, wurden für die weitere Berechnung der Zielpopulation die Zahlen des GEKID zugrunde gelegt, da die GEKID-Daten eine repräsentative Abbildung aller Landesregister bieten.

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2016)	Oberer Wert (5-Jahres-Prävalenz 2012 minus Sterbefälle)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		65.500	228.460
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs	22,1%	14.475	50.489
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	64,5%	9.336	32.565
Schritt 4: prä-/perimenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	14,2%	1.325	4.624
Schritt 4: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	85,8%	8.010	27.941
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor			

Schritt 5: Patientinnen, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen

Die deutsche S3-Leitlinie sieht in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen der AGO-Kommission Mamma, den europäischen (10, 47) und internationalen Leitlinien (112), die endokrine Therapie als Therapie der Wahl im Anwendungsgebiet HR-positives, HER2-negatives lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Mammakarzinom. Dieses ist auch die einzige Kennzahl aus der metastasierten Situation der Vorgaben an die zertifizierten Brustzentren nach den Kriterien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V.. Möglichst viele Patientinnen sollen bei positivem HR-Status und Erstdiagnose von Fernmetastasen eine endokrine Therapie erhalten (Sollvorgabe: $\geq 95\%$) (6). Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug bei diesem Patientinnenkollektiv gegeben werden (Level of Evidence 1b; Empfehlungsgrad A) (6).

Das Qualitätsziel der S3-Leitlinie wird in dem Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft von 2016 für das Auditjahr 2015 mittels einer Auswertung der Kennzahlen aus dem Jahr 2014 überprüft. Die Daten zeigen, dass die endokrine Therapie bei Metastasierung im Median auf Kohortenebene zu 75% angewendet wird (Sollvorgabe: $\geq 95\%$). Als Begründungen für eine nicht durchgeführte endokrine Erstlinientherapie wurden zum Beispiel hoher Remissionsdruck, der andere Therapiestrategien (z. B. Chemotherapie) notwendig machte, bzw. Versterben der Patientinnen angegeben (113). Da für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen wird, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre)

Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht (114), wird die Zielpopulation wie beschrieben auf Patientinnen eingeschränkt, die für eine endokrine Therapie in Frage kommen.

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2016)	Oberer Wert (5-Jahresprävalenz 2012 minus Sterbefälle)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		65.500	228.460
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs	22,1%	14.475	50.489
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	64,5%	9.336	32.565
Schritt 4: prä-/peri-menopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	14,2%	1.325	4.624
Schritt 4: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	85,8%	8.010	27.941
Schritt 5: prä-/peri-menopausale Patientinnen, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen	75% (Sollvorgabe 95%)	994	3.468
Schritt 5: postmenopausale Patientinnen, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen	75% (Sollvorgabe 95%)	6.008	20.956
Schritt 5: Patientinnen, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen	75% basierend auf Schritt 3(ohne Unterscheidung nach Menopausen-Status)	7002	24.424
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor			

Bei sämtlichen prozentualen Berechnungen wurden die Patientenzahlen nicht mit Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes und zwar abgerundet dargestellt. Im Zuge der Ableitung wurden aber für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen inklusive sämtlicher Dezimalstellen nach dem Komma zu Grunde gelegt.

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

Die Brustkrebsinzidenz stieg in Deutschland seit 1998 stetig an und ist seit 2009 erstmals leicht rückläufig (1). Der Rückgang könnte durch das Mammographie-Screeningprogramm bedingt sein, das deutschlandweit ab 2005 implementiert wurde. Da mit der Einführung eines solchen Programms zusätzlich zu den auch ohne Screening symptomatisch auftretenden Tumoren viele Karzinome in einem asymptomatischen Stadium entdeckt werden, steigt die Inzidenz zunächst an. In den Folgejahren sinkt die Neuerkrankungsrate dagegen wieder, denn die Tumoren, die zu diesem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, wurden bereits frühzeitig entdeckt (9).

Zum Vergleich waren in den USA in den letzten zehn Jahren keine statistisch signifikanten Veränderungen bei Neuerkrankungs- und Mortalitätsraten erkennbar (115).

Durch Verbesserungen der Früherkennung und Fortschritte in der Therapie sind zum einen die Überlebenschancen besser, zum anderen zeichnet sich ein Rückgang in der Erkrankungsrate an fortgeschrittenen Tumoren ab (1). Inwieweit mit weiterer Optimierung in der Vorsorge und der Behandlung der Primärerkrankung eine weitere Senkung der Metastasierungsrate und damit eine Reduzierung der Zielpopulation erreicht werden, übersteigt die Einschätzung des pU.

Wie schwierig Prognosen zu treffen sind, zeigt auch die Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ (KID) des RKI. Während in der Ausgabe aus dem Jahr 2013 ein Anstieg der Erkrankungsfälle von rund 70.340 im Jahr 2010 auf 75.200 im Jahr 2014 prognostiziert wurde (100), war der tatsächliche Trend eher rückläufig (69.550 im Jahr 2012) (1). Darauf wurde die jetzige Prognose in der aktuellen KID-Ausgabe (2015) nach unten korrigiert und zeigt mit 65.500 Erkrankungen für das Jahr 2016 eine deutlich abnehmende Tendenz (1).

Da der vorübergehende Anstieg in der Inzidenzrate des Brustkrebs durch die frühere Erfassung dank des Screening-Programms erklärt wird und sich die Zahlen in den USA dagegen nicht verändert haben, geht der pU von einer gleichbleibenden Inzidenz der Brustkrebs-Neuerkrankungen aus. Die Metastasierungsrate ist zwar in den letzten Jahren gesunken, aber durch Nicht-Vorhersehbarkeit weiterer Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung, wird die weitere Entwicklung der Rate gegenwärtig näherungsweise als gleichbleibend angenommen.

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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation – Anwendungsgebiet A

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)
Palbociclib in Kombination mit Letrozol	7.002 bis 24.424	6.273 bis 21.903
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Die Anzahl der in der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-versicherten Frauen betrug gemäß des GKV-Jahresbericht 2015 37.117.491 (116). Die laut statistischem Bundesamt für das Jahr 2015 prognostizierte Gesamtzahl der bundesdeutschen weiblichen Bevölkerung gemäß der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung beträgt 41.391.000 (117). Der ihr zugrunde liegende Bevölkerungsbestand am 31. Dezember 2013 beruht auf der justierten Bestandsfortschreibung auf Basis des Zensus 2011 (118).

Das Verhältnis der Anzahl von Frauen, die in der GKV versichert sind, zur Gesamtzahl der bundesdeutschen weiblichen Bevölkerung, jeweils für das Jahr 2015, beträgt demnach:

$$37.117.491/41.391.000=89,68\%$$

Untere Grenze – Inzidenz

Die vom RKI für 2016 prognostizierte Gesamtzahl an Brustkrebs erkrankten Frauen in Deutschland von 65.500 bezogen auf eine weibliche Bevölkerung von 4.1 Mio. entspricht einer Erkrankungsrate von 158,1/100.000 Frauen.

Mit einer jährlichen Erkrankungsrate von 158,1 pro 100.000 Frauen ergibt sich aus der Anzahl der 37.117.491 GKV-versicherten Frauen ein Anteil von 58.683 GKV-versicherten Frauen, die jährlich an Brustkrebs erkranken.

Obere Grenze – 5-Jahres-Prävalenz (korrigiert)

Analog zu Abschnitt 3.2.3 wird die um die Sterbefälle korrigierte 5-Jahres-Prävalenz als obere Grenze gewählt. Da sich diese Angabe vom RKI nur auf die Gesamtbevölkerung und nicht auf die GKV-versicherten Frauen bezieht, wird hier die korrigierte 5-Jahres-Prävalenz aus Abschnitt 3.2.3 mit dem oben ermittelten Anteil von 89,68% multipliziert.

Aus der geschätzten Anzahl von GKV-versicherten Neuerkrankungen für 2016 (58.683) als Unter- und der korrigierten 5-Jahres-Prävalenz (204.882,9) als Obergrenze, folgt die weitere Ableitung der GKV-Versicherten in der Zielpopulation in den Schritten zwei bis fünf mit den gleichen prozentualen Anteilen wie für die Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Abschnitt 3.2.3 unter Zugrundelegung der entsprechenden Begründungen.

		Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs in der GKV	Prognostizierte Inzidenz, Prävalenz korrigiert.	58.683	204.882
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs in der GKV	22,1%	12.968	45.278
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in der GKV	64,5%	8.364	29.204
Schritt 4: prä-/ perimenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in der GKV	14,2	1.187	4.147
Schritt 4: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in der GKV	85,8%	7.177	25.057
Schritt 5: prä-/ perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen, in der GKV	75% (Sollvorgabe 95%)	890	3.110
Schritt 5: postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen, in der GKV	75% (Sollvorgabe 95%)	5.382	18.793
Schritt 5: Patientinnen, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen, in der GKV	75% basierend auf Schritt 3 (ohne Unterscheidung nach Menopausen-Status)	6.273	21.903
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Palbociclib in Kombination mit Letrozol	Frauen mit HR-positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Letrozol. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.	erheblich	6.273 bis 21.903
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (=Luteinizing Hormone Releasing Hormone)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Um die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurde Angaben aus dem RKI für Brustkrebs in Deutschland herangezogen (1). Ausgehend von der prognostizierten Inzidenzrate für 2016 als Untergrenze (65.500) und der 5-Jahres-Prävalenz (2012) als Obergrenze (317.200) wurden in einer schrittweisen Ableitung die Kriterien der Zielpopulation als prozentuale Anteile berechnet (vgl. Abschnitt 3.2.3). Um von der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Deutschland auf die GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation zu schließen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ermittelt, und dieses Verhältnis erneut auf die Ableitung angewendet (vgl. Abschnitt 3.2.4).

Für die Zielpopulation der Patientinnen im Anwendungsgebiet A wird auf Grundlage der Daten aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2, bzw. deren Meta-Analyse, ein erheblicher Zusatznutzen abgeleitet.

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. 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.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Leitlinien, offizielle Krebsregister, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie, Diagnostik, Verlauf und Therapie des Mammakarzinoms im Allgemeinen sowie des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms im Speziellen und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen herangezogen.

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) Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10. Ausgabe.
- (2) Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):457-65. Epub 2012/07/31.
- (3) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 cancer fact sheet: Breast Cancer - Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [Zugriffsdatum: 20.09.2016]. Verfügbar unter: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- (4) DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2014;64(1):52-62. Epub 2013/10/12.
- (5) Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2016.

- (6) AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
- (7) Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016;534(7605):47-54.
- (8) American Cancer Society (ACS). Breast Cancer Prevention and Early Detection. 2015.
- (9) Tumorzentrum München (TZM). Mammakarzinome - Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2015.
- (10) Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1. 2016.
- (11) Lokate M, Stellato RK, Veldhuis WB, Peeters PHM, van Gils CH. Age-related Changes in Mammographic Density and Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(1):101-9.
- (12) Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5). Epub 2014/05/13.
- (13) Hanf V, Hanf D. Reproduction and breast cancer risk. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2014;9(6):398-405. Epub 2015/03/12.
- (14) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 2012;13(11):1141-51. Epub 2012/10/23.
- (15) Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. *Cancer letters*. 2010;293(2):133-43. Epub 2010/01/19.
- (16) Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(6):1586-91. Epub 2007/06/09.
- (17) Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2011;186:13-42. Epub 2010/11/30.
- (18) Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(1):29-37. Epub 2004/01/08.
- (19) Gerber B, Freund M, Reimer T. Rezidiviertes Mammakarzinom. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010;107(6):85-91.
- (20) Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH. *AJCC Cancer Staging Atlas*. Springer-Verlag New York Inc. 2012.
- (21) Bässler R, Bocker W, Hermanek P, Pickartz H, Prechtel K, Schauer A, et al. [Current status of grading in breast cancer]. Die gegenwärtige Situation des Gradings beim Mammakarzinom. *Der Pathologe*. 1992;13(3):130-4. Epub 1992/05/01.
- (22) 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. Epub 1991/11/01.

- (23) 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. Epub 2000/08/30.
- (24) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(19):10869-74. Epub 2001/09/13.
- (25) Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(8):1736-47. Epub 2011/06/29.
- (26) Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(8):1533-46. Epub 2015/05/06.
- (27) Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16. Epub 2014/07/22.
- (28) Shapiro GI, R. B, Small K, Black S, Statkevich P, Abutarif M, et al., Hrsg. A phase I dose-escalation study of the safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of the novel cyclin-dependent kinase inhibitor SCH 727965 administered every 3 weeks in subjects with advanced malignancies. 2008.
- (29) Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S2-3. Epub 2009/12/03.
- (30) Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(10):1569-83. Epub 2005/09/09.
- (31) Untch M, Jackisch C, Thomssen C, Nitz U, von Minckwitz G, Kaufmann M. Adjuvante Therapie mit Trastuzumab bei Mammakarzinompatientinnen. *Dtsch Arztebl*. 2006;103(50):3406-10.
- (32) Zelnak AB, Wisinski KB. Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: is there an optimal sequence of HER2-directed approaches? *Cancer*. 2015;121(1):17-24. Epub 2014/07/25.
- (33) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. Epub 1987/01/09.
- (34) Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS medicine*. 2010;7(5):e1000279. Epub 2010/06/04.
- (35) Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7. Epub 2010/05/26.

- (36) Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast cancer research and treatment*. 2013;141(3):507-14. Epub 2013/10/10.
- (37) Di Leo A, Curigliano G, Dieras V, Malorni L, Sotiriou C, Swanton C, et al. New approaches for improving outcomes in breast cancer in Europe. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2015;24(4):321-30. Epub 2015/04/05.
- (38) Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(2):125-33. Epub 2014/05/16.
- (39) Mirzania M. Approach to the Triple Negative Breast Cancer in New Drugs Area. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2016;10(2):115-9. Epub 2016/06/03.
- (40) Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer research*. 2009;29(5):1557-62. Epub 2009/05/16.
- (41) Macfarlane R, Seal M, Speers C, Woods R, Masoudi H, Aparicio S, et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *The oncologist*. 2012;17(2):172-8. Epub 2012/01/24.
- (42) Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(6):R92. Epub 2010/11/10.
- (43) Amir E, Clemons M, Purdie CA, Miller N, Quinlan P, Geddie W, et al. Tissue confirmation of disease recurrence in breast cancer patients: pooled analysis of multi-centre, multi-disciplinary prospective studies. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(6):708-14. Epub 2011/12/20.
- (44) Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, Fumagalli L, Rotmensz N, Aurilio G, et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(10):2227-33. Epub 2011/02/24.
- (45) Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau SW, Symmans WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(12):1953-8. Epub 2009/07/15.
- (46) Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2601-8. Epub 2012/06/20.
- (47) Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25:1871–88.
- (48) van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-

- 2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. Breast cancer research and treatment. 2011;128(3):795-805.
- (49) Tumorregister München. Tumorstatistik: Survival - C50: Mammakarzinom (Frauen). Stand: 02.03.2016.
- (50) Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. Deutscher Krebskongress Berlin 2016.
- (51) Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
- (52) Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. SpringerPlus. 2014;3:535. Epub 2014/10/04.
- (53) Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer. 2005;104(8):1742-50. Epub 2005/09/09.
- (54) Tumorregister München. Tumorstatistik: Überleben - C50: Mammakarzinom (Frauen). Stand: 13.05.2015.
- (55) Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(22):3748-57.
- (56) Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(22):3758-67.
- (57) Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Pe´rez-Carri´on R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(11):2101-9.
- (58) Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26:4883-90.
- (59) Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in Combination Compared With Anastrozole Alone As First-Line Therapy for Patients With Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(16):1919-25.

- (60) Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(5):435–44.
- (61) Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000;18(7):1399-411. Epub 2000/03/29.
- (62) Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(33):5538-46. Epub 2009/09/30.
- (63) Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2014;32(29):3307-29. Epub 2014/09/04.
- (64) Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, Clemons MJ. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. *Current oncology (Toronto, Ont).* 2015;22(Suppl 1):S29-42. Epub 2015/04/08.
- (65) Jackisch C, Albert U-S, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Dall P, Heinemann V, et al. Die Therapie des frühen Mamma-Karzinoms in Deutschland 2014. Eine Qualitätssicherungsinitiative der AGO Kommission Mamma. 2014.
- (66) Irvin W, Jr., Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *The oncologist.* 2011;16(9):1203-14. Epub 2011/09/02.
- (67) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Update: Advanced breast cancer (update). Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. 2014.
- (68) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up – Synthesis. 2013.
- (69) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht Nr. 224 - Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Auftrag: V12-02. Version: 1.0. Stand: 20.05.2014.
- (70) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. 2011.
- (71) Robertson JFR, Paridaens R, Bogaerts J, Rukazenov Y, Campbell C, Bradbury I. Visceral metastases from hormone receptor positive breast cancer are as sensitive to endocrine therapy as non-visceral metastases. *San Antonio Breast Cancer Symposium; December 09-13.* 2015.
- (72) Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up. KCE report 143 - 3rd Edition. 2013.
- (73) Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, et al. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-

- line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003;14(9):1391-8. Epub 2003/09/05.
- (74) Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2005;12:721-47.
- (75) Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British Journal of Cancer*. 1996;74:1227-36.
- (76) Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer—are signal transduction inhibitors the answer? *Breast cancer research and treatment*. 2008;108:307-17.
- (77) Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene*. 2010;29(28):4018-32. Epub 2010/05/18.
- (78) Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(3):333-45. Epub 2011/03/04.
- (79) Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:129-38. Epub 2016/03/28.
- (80) Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(4):C19-24. Epub 2011/05/27.
- (81) Ufen MP, Kohne CH, Wischneswky M, Wolters R, Novopashenny I, Fischer J, et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(1):95-100.
- (82) Holleczeck B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008—a period analysis by age and stage. *Cancer epidemiology*. 2011;35(5):399-406.
- (83) Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhns U, Molls M, et al. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebenszeitverlängerung seit 20 Jahren. *Dtsch Arztebl*. 2005;102:2706-14.
- (84) Cleeland CS, Mayer M, Dreyer NA, Yim YM, Yu E, Su Z, et al. Impact of symptom burden on work-related abilities in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: Results from a substudy of the VIRGO observational cohort study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2014;23(6):763-9. Epub 2014/09/07.
- (85) Giesinger JM, Wintner LM, Zabernigg A, Gamper EM, Oberguggenberger AS, Sztankay MJ, et al. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. *BMC cancer*. 2014;14:758.
- (86) Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA oncology*. 2015;1(6):778-84.
- (87) Roché H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(5):1000-10. Epub 2010/10/23.

- (88) Almstedt K, Schmidt M. Targeted Therapies Overcoming Endocrine Resistance in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2015;10(3):168-72. Epub 2015/11/12.
- (89) Johnston SR. Enhancing Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Cotargeting Signaling Pathways. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(10). Epub 2015/08/08.
- (90) Rimawi MF, Osborne CK. Breast Cancer: Blocking both driver and escape pathways improves outcomes. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(3):133-4. Epub 2012/02/15.
- (91) Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast cancer research : BCR*. 2009;11(5):R77.
- (92) Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. Palbociclib (PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2014;15(3):407-20. Epub 2013/12/27.
- (93) Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with ER+/HER2- advanced breast cancer as first-line treatment. *Current medical research and opinion*. 2016:1-22. Epub 2016/02/20.
- (94) Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):25-35. Epub 2014/12/20.
- (95) Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):209-19. Epub 2015/06/02.
- (96) Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones SE, Im S-A, Gelmon KA, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). 2016 ASCO Annual Meeting. 2016;J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 507).
- (97) Finn RS, Crown JP, Ettl J, Pinter T, Thummala AR, Shparyk Y, et al., Hrsg. Treatment patterns of post-disease progression in the PALOMA-1/TRIO-18 trial (Abstract P4-13-02). 2015 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2015.
- (98) DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme -German Modification (ICD-10-GM). 2016.
- (99) Robert Koch-Institut (RKI) und Destatis. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. *Gesundheit in Deutschland*. 2015.
- (100) Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 2013.
- (101) Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. *Deutscher Krebskongress Berlin*. 2016.

- (102) Lu J, Steeg PS, Price JE, Krishnamurthy S, Mani SA, Reuben J, et al. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer research*. 2009;69(12):4951-3.
- (103) Jackisch C, Albert U-S, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Dall P, Heinemann V, et al. Die Therapie des Mamma-Karzinoms mBC in Deutschland 2014. Eine Qualitätssicherungsinitiative der AGO Kommission Mamma. 2014.
- (104) Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481003 (PALOMA-1): Phase 1/2, Open-label, Randomized Study Of The Safety, Efficacy, And Pharmacokinetics Of Letrozole Plus Pd 0332991 (Oral Cdk 4/6 Inhibitor) And Letrozole Single Agent For The First-line Treatment Of Er Positive, Her2 Negative Advanced Breast Cancer In Postmenopausal Women. 2015.
- (105) Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. 2016.
- (106) Krebsregister Baden-Württemberg. Brustdrüse. Berichtsjahr 2009. [Zugriffsdatum: 04.02.2016]. Verfügbar unter: <http://www.krebsregister-bw.de/index.php?id=943>.
- (107) Tumorregister München. Spezielle Auswertungen Mammkarzinom (C50): Metastasierte Patientinnen. 2015.
- (108) Breckwoldt M. Geschlechtsspezifische Funktionen in den einzelnen Lebensphasen der Frau. In: Pfeiderer A, Breckwoldt, M., Martius, G., Hrsg. Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme; 2007.
- (109) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern; Altersspezifische Angaben. 2014 [Zugriffsdatum: 20.01.2016].
- (110) Deutsche Menopausegesellschaft e.V. Was ist Menopause? 2016 [Zugriffsdatum: 10.05.2016]. Verfügbar unter: <http://www.menopause-gesellschaft.de/start2.htm>.
- (111) Tumorregister München. Tumorstatistik: Basisstatistik - C50: Mammakarzinom (Frauen). Stand: 19.05.2015.
- (112) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 2.2016). 2016.
- (113) Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren; Kennzahlenauswertung 2016: Auditjahr 2015/ Kennzahlenjahr 2014.
- (114) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2015-B-148 Palbociclib zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs. 2016.
- (115) Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). SEER Stat Fact Sheets:Female Breast Cancer. 2016 [Zugriffsdatum: 21.10.2016]. Verfügbar unter: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
- (116) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2015. 2015.
- (117) Destatis (Statistisches Bundesamt). Bevölkerungsvorausberechnungen. 2016 [Zugriffsdatum: 09.08.2016]. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=B0162C6B648786E631838FC36152C1F7.tomcat_GO_1_2?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=2&levelid=1459349624481&downloadname=12421-0002.

- (118) Destatis (Statistisches Bundesamt). Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. 2015.

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 und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-11 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 3-11: 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) ¹
Palbociclib in Kombination mit Letrozol	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie	In Zyklen (oral, 21 Tage jeweils 1x täglich, oral 125 mg, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause)	13	21 Tage
Therapie mit Vergleichswirkstoffen ²				
Tamoxifen	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie	oral (Film-)Tablette, tägliche Gabe, 20 mg ³	kontinuierlich	365 Tage
Letrozol		oral: 1x täglich je eine Filmtablette 2,5 mg	kontinuierlich	365 Tage
Anastrozol		oral Tablette, tägliche Gabe, 1 mg	kontinuierlich	365 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹ Bei kontinuierlicher Behandlung, die täglich anzuwenden ist, werden als Behandlungszahl pro Patient und Jahr 365 Tage angesetzt.</p> <p>² Für Fareston (Toremifen) wurde im April 2014 aus wirtschaftlichen Gründen der Vertrieb eingestellt. Der Wirkstoff wird daher nicht dargestellt. 2016 ist Toremifen in der Lauer-Taxe nicht mehr gelistet.</p> <p>³ Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden (1, 2). Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam, was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus

Palbociclib

Palbociclib ist indiziert zur Behandlung von HR-positivem, HER2-positivem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatase-Inhibitor. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Palbociclib wird in Zyklen verabreicht, jeweils tägliche eine Tablette über 21 Tage gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) (3).

Tamoxifen

Tamoxifen ist indiziert zur Behandlung bei Patientinnen mit metastasierenden Mammakarzinomen mit einer täglich eingenommenen Dosis von 20 mg als Tablette und kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg eingenommen werden (1, 2). Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam, was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht (2, 4). Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt. Aus diesem Grund wird in den Kalkulationstabellen nur mit 20 mg kalkuliert.

Letrozol

Letrozol wird in der Erstlinie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen, sowie zur Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden, eingesetzt. Letrozol wird täglich in einer Dosis von 2,5 mg als Tablette eingenommen (5). Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt.

Anastrozol

Anastrozol wird bei postmenopausalen Patientinnen mit hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Mammakarzinomen täglich in einer Dosis von 1 mg als Tablette eingenommen (6). Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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)
Palbociclib in Kombination mit Letrozol	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2- negativem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie	in Zyklen, 1x täglich, 21-tägige Gabe, 7-tägige Pause	273 Tage
Therapie mit Vergleichswirkstoffen			
Tamoxifen	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2- negativem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie	kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Letrozol		kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Anastrozol		kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; HR: Hormonrezeptor</p>			

Bei den angegebenen endokrinen Therapien mit Vergleichswirkstoffen handelt es sich zumeist um längerfristige Therapien. Aus Gründen der Vergleichbarkeit und da in den Fachinformationen keine expliziten Behandlungsdauern angegeben werden, beziehen sich die Darstellungen auf ein Kalenderjahr.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Palbociclib in Kombination mit Letrozol (L01XE33)	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie	273 Tage	125 mg	34.125 mg=34,125 g (273 Gaben)
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Tamoxifen (L02BA01)	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie	365 Tage	20 mg ¹ -	7300 mg=7,3 g (DDD: 20 mg), oral
Letrozol (L02BG04)		365 Tage	2,5 mg	912,50 mg (DDD: 2,5 mg), oral
Anastrozol (L02BG03)		365 Tage	1 mg	365 mg (DDD: 1 mg), oral
¹ Tamoxifen wird täglich als Tablette eingenommen in einer Dosis von 20 mg bis zu einer Höchstdosis von 40 mg (1, 2). Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam, was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; HR: Hormonrezeptor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs, pro Patient für die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie, sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (1-3, 5, 6). Die Angaben zu den DDD für die benannten Vergleichstherapien wurden aus der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für 2016 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen (7).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs der zVT

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Palbociclib

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Palbociclib 1x täglich in einer Dosis von 125 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 273 Tagen pro Jahr aufgrund der zyklischen Gabe (21 Tage Therapie gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $273 \times 125 \text{ mg} = 34.125 \text{ mg}$ (3).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Tamoxifen

Patientinnen mit Mammakarzinomen in palliativer Indikation wird Tamoxifen 1x täglich in einer Dosis von 20 bis 40 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 20 \text{ mg}$ bis $365 \times 40 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg}$ bis 14.600 mg (1, 2).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Letrozol

Patientinnen mit Mammakarzinomen in palliativer Indikation wird Letrozol 1x täglich in einer Dosis von 2,5 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 2,5 \text{ mg} = 912,50 \text{ mg}$ (5).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Anastrozol

Patientinnen mit Mammakarzinomen in palliativer Indikation wird Anastrozol 1x täglich in einer Dosis von 1 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 1 \text{ mg} = 365,00 \text{ mg}$ (6).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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
Palbociclib in Kombination mit Letrozol	21 Tabletten/Packung (125 mg/Tablette): 5.425,89 €	5.117,52 €(1,77 € ¹ ; 306,60 € ²)
Therapie mit Vergleichswirkstoffen		
Tamoxifen	100 Tabletten/Packung (20 mg/Tablette): FB1=22,13 €	20,36 €(1,77 € ¹)
Letrozol	100 Tabletten/Packung (2,5 mg/Tablette): FB1=88,08 €	86,31 €(1,77 € ¹)
Anastrozol	100 Tabletten/Packung (1 mg/Tablette): FB1=93,17 €	91,40 €(1,77 € ¹)
¹ Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) ² Rabatt nach § 130a SGB V (7% Herstellerabschlag) FB1: Festbetrag Stufe 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

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

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-14 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 21. September 2016 (8). Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise bzw. im Falle der Aromatase-Inhibitoren die Festbeträge und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V → Apothekenabschlag von 1,77 €Arzneimittel
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V → Rabatt des pU=7% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer für erstattungsfähige Arzneimittel ohne Festbetrag (FB)
- Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V → Preismoratorium von 01.08.2010 bis 31.12.2017
- Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V → Generika-Rabatt, zusätzlich zu Abs. 1 von 6% für patentfreie Arzneimittel 10% Generikaabschlag, Arzneimittel im untersten Preisbereich von mindestens 30% unter dem jeweils gültigen FB sind von diesem Abschlag freigestellt

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Behandlungsmodi und jeweiligen Fachinformationen der zVT ergeben sich für die einzelnen Medikamente die nachfolgenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bzw. die Anzahl der Leistungen pro Jahr, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden können. Die Beschreibungen der Leistungen entsprechen dabei den Beschreibungen der Gebührenordnungspunkte im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) bzw. den Beschreibungen der Gebührenordnungspositionen gemäß der Onkologie-Vereinbarung in Anlage 7 des Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV). Hierbei sind die abrechenbaren ärztlichen Leistungen von arztgruppenspezifischen und arztgruppenübergreifenden Gebührenordnungspositionen sowie im Besonderen von der Teilnahme an der Onkologie-Vereinbarung abhängig. Pauschalen, die in der Regel für jedes onkologische Medikament geltend gemacht werden können, werden im Weiteren nicht in die Kalkulationen mit einbezogen. Hierzu können u. a. zählen:

- Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte vom 6.–59. Lebensjahr (EBM 13491) und für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492): 1x/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Laut Gebührenordnung entspricht dies 31,93 € (EBM 13491) bzw. 33,40 €(EBM 13492).
- Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (EBM 13500): 1x/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Laut Gebührenordnung entspricht dies 19,93 €(EBM 13500).
- Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung solider Tumoren (GOP 86512): 1x je Behandlungsfall/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Dies entspricht durchschnittlich über alle KV-Gebiete hinweg einem Betrag von 25,29 €(GOP 86512).
- Frauenärztliche Grundpauschale für Versicherte vom 6.–59. Lebensjahr (EBM 08211) und für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 08212): 1x/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Laut Gebührenordnung entspricht dies 15,13 €(EBM 08211) bzw. 15,34 €(EBM 08212).
- Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502): 1x/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Laut Gebührenordnung entspricht dies 19,93 €(EBM 13502).

In den Fachinformationen werden die Angaben zur Häufigkeit bestimmter (diagnostischer) Leistungen, z. B. zur quantitativen Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (i.e. Bestimmung von Calcium, Glutamat-Oxalat-Transaminase [GOT], luteinisierendes Hormon [LH]), häufig nicht konkret beziffert. In diesen Fällen wurde ein konservativer Ansatz gewählt.

Prä- und perimenopausale Patientinnen:

Eine Ovarialfunktionssuppression ist für prä- und perimenopausale Patientinnen mit Mammakarzinomen ein wichtiger Bestandteil ihrer Therapie. Während postmenopausale Patientinnen keine ergänzende Suppression der Ovarialfunktion benötigen, ist dies beim prä- oder perimenopausalen Status wichtig, um bestimmte Medikamente verabreichen zu können und eine funktionelle Postmenopause zu induzieren (4). Neben einer medikamentösen Ovarialsuppression mit GnRH-Analoga, wie z. B. Goserelin oder Leuprorelin, kann eine dauerhafte Ovarialsuppression mittels beidseitiger Ovariectomie erreicht werden. Eine strahlentherapeutische Menopauseninduktion wird nach Literaturangaben sehr selten durchgeführt (9).

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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
Palbociclib in Kombination mit Letrozol	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x je Zyklus bzw. im initialen Zyklus 2x	14
Therapie mit Vergleichswirkstoffen ¹				
Tamoxifen	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x pro Monat	12
		Bestimmung Calcium (EBM 32082)	1x pro Monat	12
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1x pro Monat	12
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1x pro Monat	12
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1x pro Monat	12
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x pro Monat	12
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	1x pro Monat	12
		Sonographische Untersuchung weiblicher Genitalorgane (EBM 33044)	1x initial	1
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6.–59. Lebensjahr (EBM 06211) ²	1x initial	1
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) ab 60 Jahre (EBM 06212) ²	1x initial	1

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
Anastrozol		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32067)	1x pro Quartal	4

¹ Bei Letrozol fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten regelhaft an.

² Die Augenärztliche Grundpauschale ist altersabhängig, entsprechend ist entweder die eine oder die andere abrechenbar (10). In der Kalkulation zu den Jahrestherapiekosten wird demnach für die zusätzlichen GKV-Kosten eine Spanne angegeben.

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyl Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-15 dargestellten zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV wurden auf Basis der entsprechenden Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe (1-3, 5, 6) sowie dem aktuellen EBM (10) zusammengestellt. Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch regelhaft erforderliche zusätzliche Leistungen angefallen sind.

Palbociclib

Für Palbociclib sollte das Blutbild mittels eines vollständigen Blutstatus regelmäßig kontrolliert werden (3). Eine Blutuntersuchung sollte zu Beginn der Therapie sowie zu Beginn jedes weiteren Zyklus, sowie an Tag 14 des ersten Zyklus als auch wenn klinisch angezeigt vorgenommen werden (3).

Tamoxifen

Unter Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ gibt die Fachinformation zu Tamoxifen bzw. Nolvadex vor: „[...] Während der Anwendung von Tamoxifen sollten das Blutbild, das Serumkalzium sowie die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Eine Kontrolle der Triglyceride im Serum kann sinnvoll sein.“ (1, 2). Es wird davon ausgegangen, dass regelmäßige Blutuntersuchungen 1x pro Quartal vorgenommen werden. Die Bestimmung des Serumkalzium sowie der Leberwerte und Triglyceride wird 1x pro Monat veranschlagt. Laut Fachinformation sollten nicht

hysterektomierte Patientinnen jährlich gynäkologisch im Hinblick auf Endometriumveränderungen untersucht werden. Zudem sollte zu Beginn der Therapie mit Tamoxifen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen.

Letrozol

Laut Fachinformation Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ müssen „[...] bei Patientinnen, deren postmenopausaler Status unklar erscheint, vor Behandlungsbeginn mit Letrozol das LH, das follikelstimulierende Hormon (FSH) und/oder die Östradiol-Spiegel bestimmt werden.“ (5).

Anastrozol

Da laut Fachinformation Abschnitt 4.4 für Patientinnen mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung oder Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine Daten vorliegen, die eine sichere Anwendung von Anastrozol belegen, ist eine regelmäßige Überprüfung der Leber- und Nierenfunktion 1x pro Quartal veranschlagt (6).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Ziffer/OPS Code	Kosten pro Leistung in Euro
Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	EBM 13491	31,93 €
Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	EBM 13492	33,40 €
Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	EBM 13500	19,93 €
Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	EBM 13502	19,93 €
Behandlung solider Tumore entsprechend § 1 Abs. 2 a-c unter tumorspezifischer Therapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“	GOP 86512 ¹	25,29 €
Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6.– 59. Lebensjahr	EBM 06211	13,25 €
Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) ab 60 Jahre	EBM 06212	15,65 €
Frauenärztliche Grundpauschale ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	EBM 08211	15,13 €
Frauenärztliche Grundpauschale ab 60 Jahre	EBM 08212	15,34 €
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	EBM 32122	1,10 €
Calcium	EBM 32082	0,25 €
GOT	EBM 32069	0,25 €
GPT	EBM32070	0,25 €
GGT	EBM 32071	0,25 €
Bilirubin Gesamt	EBM 32058	0,25 €
Triglyceride	EBM 32063	0,25 €
LH	EBM 32354	4,90 €
FSH	EBM 32353	4,50 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Ziffer/OPS Code	Kosten pro Leistung in Euro
Östradiol	EBM 32356	4,60 €
Kreatinin	EBM 32067	0,40 €
Glukose	EBM 32057	0,25 €
Sonographische Untersuchung eines oder mehrere weiblicher Genitalorgane, ggf. einschließlich Harnblase, mittels B-Mode-Verfahren	EBM 33044	14,71 €
Schwangerschaftsnachweis	EBM 32132	1,30 €
<p>¹ Für die Kostenberechnungen wird aus den Onkologie-Vereinbarungen der Durchschnittswert aller regionaler Kassenärztlichen Vereinigungen mit 25,29 € für eine Behandlung eines Patienten mit onkologischer Erkrankung (GOP 86512) verwendet.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; LH: Luteinisierendes Hormon; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 dargestellten Kosten der zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV wurden auf Basis des aktuellen EBM (10) zusammengestellt.

Die abrechenbaren ärztlichen Leistungen sind abhängig von den arztgruppenspezifischen und arztgruppenübergreifenden Gebührenordnungspositionen, sowie im Besonderen von der Teilnahme an der Onkologie-Vereinbarung abhängig (11). Die Onkologie-Vereinbarungen werden regional von den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) mit den Kostenträgern auf Basis des Anhangs 7 des BMV vereinbart, über die onkologisch qualifizierte Ärzte zusätzliche Kostenpauschalen für Qualitätsanforderungen in der ambulanten Onkologie 1x je Behandlungsfall und pro Quartal geltend machen können. In den regionalen Vereinbarungen sind Kosten als Pauschalen vertraglich definiert, die sich aber in den einzelnen KV unterscheiden.

Für die Kalkulationen werden die Durchschnittswerte aller 17 regionalen KV verwendet (siehe Abschnitt 3.3.7,

Tabelle 3-19). Für reine orale Therapien, wie bei den oben genannten Medikamenten der zVT gegeben, kann nur die Pauschale 86512 für die Behandlung solider Tumoren in Höhe von durchschnittlich 25,29 € 1x pro Quartal eingesetzt.

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Palbociclib in Kombination mit Letrozol	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	15,40 €	96.604,20 € 337.306,20 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Tamoxifen	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	13,20 €	82.803,60 € 289.119,60 €
		Bestimmung Calcium (EBM 32082)	3,00 €	18.819,00 € 65.709,00 €
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	3,00 €	18.819,00 € 65.709,00 €
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	3,00 €	18.819,00 € 65.709,00 €
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	3,00 €	18.819,00 € 65.709,00 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	3,00 €	18.819,00 € 65.709,00 €
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	3,00 €	18.819,00 € 65.709,00 €
		Sonographische Untersuchung weiblicher Genitalorgane (EBM 33044)	14,71 €	92.275,83 € 322.193,13 €
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6.–59. Lebensjahr (EBM 06211) ¹	13,25 €	83.117,25 € 290.214,75 €
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) ab 60 Jahre (EBM 06212) ¹	15,65 €	98.172,45 € 342.781,95 €
Anastrozol		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1,00 €	6.273,00 € 21.903,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1,00 €	6.273,00 € 21.903,00 €
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1,00 €	6.273,00 € 21.903,00 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1,00 €	6.273,00 € 21.903,00 €
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32067)	1,60 €	10.036,80 € 35.044,80 €
<p>¹ Die Augenärztliche Grundpauschale ist altersabhängig, entsprechend ist entweder die eine oder die andere abrechenbar (10). In der Kalkulation zu den Jahrestherapiekosten wird demnach für die zusätzlichen GKV-Kosten eine Spanne angegeben.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gammaglutamyl-transferase; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. 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 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Palbociclib in Kombination mit Letrozol	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie	66.527,76 €+15,40 €= 66.543,16 €	417.425.242,68 €= 1.457.494.833,48 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen			
Tamoxifen ¹	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasierten HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie	74,31€+59,16 €= 133,47 € ²	837.257,31 € 2.923.393,41 €
Letrozol		74,31 €+61,56 €= 135,87 € ³	852.312,51 € 2.975.960,61 € ³
Anastrozol		315,03 €	1.976.183,19 € 6.900.102,09 €
		333,61 €+5,60 €= 339,21 €	2.127.864,33 € 7.429.716,63 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>¹ Tamoxifen wird täglich als Tablette eingenommen in einer Dosis von 20 mg und kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg eingenommen werden (1, 2). Da laut Fachinformation und Leitlinien eine Dosis von 20 mg in der Regel ausreicht, wird hier nur die 20 mg Dosierung dargestellt.</p> <p>² Berechnung der Jahrestherapiekosten bei Berücksichtigung der Augenärztlichen Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6. – 59. Lebensjahr (EBM 06211).</p> <p>³ Berechnung der Jahrestherapiekosten bei Berücksichtigung der Augenärztlichen Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) ab 60 Jahren (EBM 06212).</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>			

Berechnung der Jahrestherapiekosten

Alle Kalkulationen der Jahrestherapiekosten wurden ohne eventuell anfallenden Verwurf berechnet. Bei Tabletten beziehen sich die Kosten somit auf den exakten Tablettenverbrauch. Pauschalen werden nicht gesondert gelistet und sind nicht in die zusätzlichen GKV-Kosten miteinberechnet. Hierzu zählen die Onkologische Grundpauschale (EBM 13491 und 13792), die Zusatzpauschale zur Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (EBM 13500), die Pauschale aus der Onkologie-Vereinbarung für Behandlung solider Tumoren (GOP 86512), die Zusatzpauschale für intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502) sowie gynäkologische Grundpauschalen (EBM 08211 und 08212).

Zudem sind noch weitere Kosten für die notwendige Ovarialsuppression bei prä- bzw. perimenopausalen Frauen mittels medikamentöser Ovarialsuppression mit GnRH-Analoga wie Leuprorelin und Goserelin zu berücksichtigen (vergleiche hierzu Anwendungsgebiet B, Abschnitt 3.3.5).

Palbociclib

Palbociclib wird täglich in einer Dosis von 125 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 273 Tagen pro Jahr aufgrund der zyklischen Gabe (21 Tage Therapie gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) werden somit 273 á 125 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 5117,52 € pro Packung mit 21 Tabletten für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 66.527,76 € pro Jahr. Da Palbociclib laut Fachinformation in Kombination gegeben wird (3), ist eine Addition der in diesem Abschnitt dargestellten Jahrestherapiekosten des Kombinationspartners angezeigt.

Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 15,40 €. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 66.543,16 €.

Tamoxifen

Tamoxifen wird täglich in einer Dosierung von 20 mg verabreicht, es kann auch bis zu einer Höchstdosis von 40 mg täglich gegeben werden (1, 2). Unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 bis 730 Filmtabletten á 20 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 20,36 € pro Packung mit 100 Tabletten für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 74,31 € pro Jahr bei einer Dosierung von 20 mg täglich, die in der Fachinformation als in der Regel ausreichend bezeichnet wird (ohne Verwurf).

Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 59,16 € bis 61,56 €. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin bei einer Tagesdosis von 20 mg in Höhe von 133,47 € bis 135,87 €.

Letrozol

Letrozol wird in einer fixen Dosierung von 2,5 mg pro Tag verabreicht. Bei einer Wirkstoffmenge von 2,5 mg pro Tablette und unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 Filmtabletten á 2,5 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 86,31 € pro Packung mit 100 Tabletten für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 315,03 € pro Jahr (ohne Verwurf).

Da sich keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für funktional postmenopausale Patientinnen hinzuaddieren, ergeben sich somit Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 315,03 €.

Anastrozol

Anastrozol wird in einer fixen Dosierung von 1 mg pro Tag verabreicht. Bei einer Wirkstoffmenge von 1 mg pro Tablette und unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden

somit 365 Filmtabletten á 1 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 91,40 € pro Packung mit 100 Tabletten für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 333,61 € pro Jahr (ohne Verwurf).

Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für eine funktional postmenopausale Patientin in Höhe von 5,60 €. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 339,21 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Voraussichtlicher Versorgungsanteil von Palbociclib im genannten Anwendungsgebiet

Für die Patientinnen, die prinzipiell für die Behandlung mit Palbociclib in Frage kommen, ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patientinnen aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbrüchen (unerwünschtes Ereignis=UE) oder Patientenpräferenzen nicht behandelt werden könnte.

Kontraindikationen

Palbociclib ist kontraindiziert bei einer bestehenden Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen sonstig enthaltenen Bestandteil. Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, die diesen Einschränkungen unterworfen sind, sind nicht verfügbar. Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Palbociclib erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Die zu erwartende Rate an Therapieabbrüchen orientiert sich an den Ergebnissen der klinischen Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-3. Der relative Anteil an unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten, betrug zwischen 4 und 15%.

Patientenpräferenzen in Deutschland

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Palbociclib nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen. Aufgrund der oralen Applikationsform von Palbociclib ist eine Ablehnung der Patientinnen gegenüber der Zugabe von Palbociclib zur endokrinen Therapie nicht zu antizipieren.

Aufteilung ambulant/stationär

Da die Applikation des zu bewertenden Arzneimittels, Palbociclib, oral und die der endokrinen Kombinationspartner oral (Letrozol für die Erstlinie) bzw. intramuskulär (Fulvestrant bei vorbehandelten Frauen) erfolgen, kann grundsätzlich von einer ambulanten Behandlungsform ausgegangen werden. Eine konkrete Differenzierung nach ambulante und stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund fehlender geeigneter Daten nicht möglich.

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.

Aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbruchsraten und Patientenpräferenzen ist keine bedeutsame Verringerung des Versorgungsanteils durch Palbociclib und damit der Kosten zu erwarten.

Eine Verringerung des Versorgungsanteils durch Palbociclib ergibt sich hingegen dadurch, dass sich die in Abschnitt 3.2.3 als Spanne geschätzte Zielpopulation aus Patientinnen zusammensetzt, die unterschiedlich lange erkrankt sind und sich deshalb in unterschiedlichen Therapielinien befinden. Ein weiterer Punkt ist die Aufteilung auf die möglichen Therapieoptionen, die sowohl in den bisherigen Standardtherapien als auch möglichen neuen Substanzen oder Kombinationen im Rahmen von klinischen Studien bestehen.

Laut einer Analyse aus dem klinischen Tumorregister Mammakarzinom, einer nationalen prospektiven Beobachtungsstudie, an der seit dem Jahr 2007 295 niedergelassene Onkologen mit 3.500 Brustkrebs-Patientinnen teilgenommen haben, erhalten 74% der HR-positiven Patientinnen, die eine Erstlinientherapie gegen den metastasierten Brustkrebs durchlaufen haben, eine Zweitlinientherapie, davon wiederum 55% eine Drittlinientherapie und 35% eine Viertlinienbehandlung (12).

Vereinfacht wird für die folgenden Annahmen ein Jahr Therapiedauer pro Behandlungslinie angesetzt.

Zu einer Eingrenzung der Obergrenze wird die 5-Jahresprävalenz angenommen, wie mit 317.200 Brustkrebspatientinnen für das Jahr 2012 vom RKI angegeben (13), und auf fünf Jahre verteilt (entspricht 63.440 Brustkrebspatientinnen pro Jahreszeitraum). Für die Patientinnen, die in den zurückliegenden vier Jahren diagnostiziert wurden, werden nur noch die prozentualen Anteile für die jeweiligen oben aufgeführten Therapielinien geschätzt. Die

Aufsummierung der Patientinnen aus diesem 5-Jahreszeitraum ergibt einen Gesamtpool an Brustkrebs-Patientinnen in den verschiedenen Therapielinien, die überhaupt noch für eine erneute Therapie in Frage kommen. Dieser Wert von ca. 190.000 wird als Obergrenze angenommen und in die Ableitung der Zielpopulation in der GKV gemäß der Schritte 1 bis 5 in Abschnitt 3.2.3; Modul 3 A eingesetzt. Dies führt zu einer nun nicht mehr überschätzten Obergrenze der GKV-Population, für die eine Behandlung mit Palbociclib in Frage kommt, von ca. 18.000 Patientinnen.

Bei der Betrachtung der Untergrenze wird wieder von der Inzidenz ausgegangen, die - zum Zweck der Eingrenzung der Spanne - um die weiteren Therapielinien in den Folgejahren erweitert wird. Wird im Jahr 2017 eine Inzidenz von Patientinnen der Zielpopulation (lokal fortgeschrittener/metastasierter HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs, der für eine endokrine Therapie geeignet ist) von 6.273 erwartet (vgl. Abschnitt 3.2.3 Modul 3 A), dann sind es im Jahr 2018 erneut 6.273 zuzüglich 74% der Inzidenzfälle aus 2017, die 2018 in Zweitlinie behandelt werden, im dritten Jahr ergänzt sich die Anzahl aus 2018 nochmals um 55%. Der Mittelwert aus drei Jahrgängen ergibt ca. 10.000 Patientinnen gemäß der Zielpopulation und wird für die weitere Betrachtung als konkretisierte Untergrenze festgelegt.

Die Spannweite aus Abschnitt 3.2.3; Modul 3 A mit 6.273 bis 21.903 Patientinnen (Mittelwert 14.088), wird durch Berücksichtigung der Therapielinien somit auf eine neue Spannweite von hier ca. 10.000 bis 18.000 eingegrenzt (Mittelwert 14.000), um den Versorgungskontext genauer abschätzen zu können.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich daraus, dass Palbociclib trotz der sinn- und wirkungsvollen Ergänzung zur endokrinen Therapie, nicht sofort in allen Therapielinien als Kombinationspartner eingesetzt werden wird. Unter der Annahme, dass Palbociclib zu 40-45% zur endokrinen Therapie kombiniert wird, ergeben sich ca. 6.000 mit Palbociclib zu behandelnde Patientinnen pro Jahr und über beide Anwendungsgebiete hinweg.

Es ist zunächst davon auszugehen, dass aufgrund der länger prävalenten Patientinnen, welche bereits systemische Therapien erhalten haben, der Einsatz von Palbociclib verstärkt im Anwendungsgebiet B (in Kombination mit Fulvestrant) eingesetzt werden wird. Erst langfristig ist zu erwarten, dass der Einsatz von Palbociclib sich gleichmäßig auf beide Anwendungsgebiete verteilt.

Aus den oben dargelegten Gründen stellen die unter Abschnitt 3.3.5 aufgeführten Therapiekosten demnach eine Überschätzung der tatsächlich durch Palbociclib entstehenden Kosten dar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. 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.

Angaben zu Kosten, Verbrauch und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Palbociclib und den Vergleichswirkstoffen, der Anzahl von Behandlungen pro Patient pro Jahr, Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und Behandlungstage pro Patient pro Jahr, wurden der jeweils aktuellsten Version der Fachinformation (verfügbar unter www.fachinfo.de) entnommen.

Die DDD-Definitionen in Tabelle 3-13 sind der amtlichen Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer (ATC)/DDD-Klassifikation, die auf der Internetseite des wissenschaftlichen Instituts der Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) (<http://www.wido.de/>) veröffentlicht ist, entnommen worden. Die Dosierungsangaben stammen aus der Fachinformation des zu bewerteten Arzneimittels und der Vergleichswirkstoffe.

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (8). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 21. September 2016 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €).

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Die Beschreibungen der Leistungen entsprechen dabei den

Beschreibungen der Gebührenordnungspunkte im EBM bzw. in Anlage 7 des BMV. Hierbei sind die abrechenbaren ärztlichen Leistungen von arztgruppenspezifischen und arztgruppenübergreifenden Gebührenordnungspositionen sowie im Besonderen von der Teilnahme an der Onkologie-Vereinbarung abhängig.

Die Onkologie-Vereinbarungen werden regional von den KV mit den Kostenträgern auf Basis des Anhangs 7 des BMV vereinbart. In den regionalen Vereinbarungen sind Kosten als Pauschalen vertraglich definiert, die sich aber in den einzelnen KV unterscheiden können. Für die Kalkulation der Pauschale 86512 wurden die Durchschnittswerte aller 17 regionalen KV verwendet.

Tabelle 3-19: Onkologie-Vereinbarungspauschalen der KV

KV-Region	Onkologie-Vereinbarung Behandlung onkologischer Patienten (GOP 86512)	Stand	Referenz
Schleswig-Holstein	24,69 €	2016	http://www.kvsh.de/KVSH/db2b/upload/downloads/aendV_EV%20Pauschalen.pdf
Hamburg	25,56 €	2016	http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2011/05/250/codiernummernstand2016_10_10.pdf
Niedersachsen	26,54 €	2016	http://www.kvn.de/Praxis/Abrechnung/KVN-interne-Gebuehrenordnungsnummern/binarywriterservlet?imgUid=9853d9b9-3887-6516-4e59-8c20b8ff6bcb&uBasVariant=11111111-1111-1111-1111-111111111111
Bremen	28,37 €	2016	https://www.kvhb.de/sites/default/files/umsetzungsvereinbarung-onkologie.pdf
Westfalen-Lippe	28,37 €	2016	http://www.kvwl.de/arzt/abrechnung/snr/teil_04.htm
Nordrhein	25,56 €	2016	https://www.kvno.de/downloads/vertraege/uebersicht_symbolnummern.pdf
Saarland	25,56 €	2016	http://www.kvsaarland.de/documents/10184/1421194/2016_3.+Quartal_Regionale+Gebuehrenordnung/d9f660b5-17b5-40d4-bd4d-ec1d89fa3ec2?version=1.1
Rheinland-Pfalz	25,56 €	2016	http://www.kvrlp.de/
Hessen	28,42 €	2016	http://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/Mitglieder/Abrechnung und Honorar/Alles fuer Ihre_Abrechnung/Hessenziffern/161011%20Hessische%20%20Abrechnungsnummern_4-16.pdf
Baden-Württemberg	29,16 €	2016	http://www.kvbawue.de/praxis/abrechnung-honorar/ebm-regionale-gebuehrenziffern/regionale-gop/
Bayern	28,36 €	2016	http://www.kvb.de/
Thüringen	15,50 €	2016	http://kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/o/onkologievereinbarung/00_onkologievereinb_ab_2015/10_onkoveinbg_alle_kk.pdf
Sachsen	15,00 €	2016	http://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/img/Mitglieder/Qualitaet/Genehmigungspflichtige_Leistungen/Onkologie/onkologie-vb_aok.pdf
Sachsen-Anhalt	24,36 €	2016	http://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/PDF/Praxis/EBM_2016/Gebuehrenordnung_4_Quartal_2016__NEU_NEU.pdf
Brandenburg	25,37 €	2016	http://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/praxis/abrechnung/symbolnummernverzeichnis.pdf
Berlin	27,97 €	2016	https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/onkologie/onkovb_verg_1009.pdf

KV-Region	Onkologie-Vereinbarung Behandlung onkologischer Patienten (GOP 86512)	Stand	Referenz
Mecklenburg - Vorpommern	25,56 €	2016	http://www.kvmvp.de/
Durchschnitt alle KV	25,29 €		
GOP: Gebührenordnungspositionen; KV: Kassenärztliche Vereinigungen			

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) Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Nolvadex® (Tamoxifen) 20 mg Filmtabletten. Stand: August 2015.
- (2) HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Tamoxifen 20 Heumann. Stand: März 2015.
- (3) Pfizer Limited. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: November 2016.
- (4) AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 3.0. 2012.
- (5) Denk Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Letrozol Denk (Letrozol) 2,5 mg Filmtabletten, Stand: September 2015.
- (6) SUN Pharmaceuticals Germany GmbH. Fachinformation Anastrozol SUN® 1 mg Filmtabletten. Stand: März 2015.
- (7) WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. 2016.
- (8) LAUER-FISCHER GmbH. WEBAPO® InfoSystem - LAUER-TAXE® Kompetenz online. 2016 [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de>.
- (9) Hoffmann W, Schiebe M, Seegenschmiedt H. [Ovarian suppression in the adjuvant treatment of breast cancer: GnRh analogs, ovariectomy or radio-castration--"the philosopher's stone" instead of "chamber of horrors"] Ovarielle Suppression in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms: GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse--"Stein der Weisen" statt "Kammer des Schreckens"? Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]. 2002;178(8):457-60. Epub 2002/09/21.
- (10) Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2016.

- (11) GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen). Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2016.
- (12) Marschner ND, K. U.; Müller-Hagen, S.; Kruggel, L.; Jänicke, M.; Tesch, H.,. Overall survival and sequential treatment of patients with metastatic breast cancer treated by German office-based medical oncologists - outcome data from the TMK registry group. *The Breast*. 2013;22(3).
- (13) Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2011/2012. 2015;10. Ausgabe.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Die Behandlung mit IBRANCE sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt durchgeführt und überwacht werden (1).

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 125 mg Palbociclib für 21 aufeinander folgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung (3/1 Schema). Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie mit IBRANCE sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Palbociclib beträgt die empfohlene Letrozol-Dosis 2,5 mg bei einmal täglicher, ununterbrochener oraler Einnahme während des 28-Tage-Zyklus. Siehe hierzu die Fachinformation von Letrozol. Die Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit der Kombination von Palbociclib und Letrozol sollte immer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Palbociclib beträgt die empfohlene Fulvestrant-Dosis 500 mg bei intramuskulärer Anwendung an den Tagen 1, 15, 29 und anschließend einmal monatlich. Siehe hierzu die Fachinformation von Fulvestrant. Vor dem Beginn einer Kombinationstherapie aus Palbociclib plus Fulvestrant und während der Dauer der Behandlung sollten prä-/ perimenopausale Frauen in Übereinstimmung mit der lokalen klinischen Praxis mit LHRH-Agonisten behandelt werden.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Dosis jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit einzunehmen. Falls der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte an dem betreffenden Tag keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verordnete Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassung

Es wird eine Dosisanpassung von IBRANCE basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit empfohlen (1).

Einige Nebenwirkungen erfordern möglicherweise vorübergehende Dosisunterbrechungen/ Dosisverzögerungen und/ oder Dosisreduzierungen oder den dauerhaften Abbruch der Behandlung nach den Reduktionsplänen der Tabelle 3-20, Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 (siehe auch Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 3-20 Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Dosisstufe	Dosis
Empfohlene Dosis	125 mg/Tag
Erste Dosisreduzierung	100 mg/Tag
Zweite Dosisreduzierung	75 mg/Tag*
*Bei einer erforderlichen Dosisreduzierung auf unter 75 mg/Tag ist die Behandlung abzubrechen.	

Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 14. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Für die Behandlung mit IBRANCE werden Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts, ANC) von $\geq 1.000/\text{mm}^3$ und Thrombozytenzahlen von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ empfohlen.

Tabelle 3-21: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3a	<p>1. Tag des Zyklus: IBRANCE-Behandlung unterbrechen, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei gleicher Dosierung beginnen.</p> <p>14. Tag der ersten 2 Zyklen: IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (> 1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung in nachfolgenden Behandlungszyklen erwägen.</p>
Grad-3-ANCb (< 1.000 bis $500/\text{mm}^3$) + Fieber $\geq 38,5$ °C und/ oder Infektion	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4a	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung.
<p>Gradabstufung nach CTCAE 4.0.</p> <p>ANC: Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: unterer Grenzwert (Lower Limit of Normal)</p> <p>^a Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert).</p> <p>^b ANC: Grad 1: $\text{ANC} < \text{LLN} - 1.500/\text{mm}^3$; Grad 2: $\text{ANC} 1000 \leq 1.500/\text{mm}^3$; Grad 3: $\text{ANC} 500 \leq 1.000/\text{mm}^3$; Grad 4: $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$.</p>	

Tabelle 3-22: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht-hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Nicht-hämatologische Toxizität vom Grad ≥ 3 (bei Fortbestehen trotz medizinischer Behandlung)	Unterbrechen bis Rückgang der Symptome auf: Grad ≤ 1 Grad ≤ 2 (sofern nicht als Sicherheitsrisiko für den Patienten eingeschätzt) Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Gradabstufung nach CTCAE 4.0. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Anpassung der IBRANCE-Dosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $\leq 1 \times$ oberer Grenzwert [Upper Limit of Normal, ULN] und Aspartat-Aminotransferase [AST] $> 1 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN und beliebiger AST) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN und beliebiger AST) liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor. Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion ist IBRANCE nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung von Toxizitätsanzeichen zu verabreichen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 30 mL/min) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 mL/min) oder Hämodialyse-Patienten liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist IBRANCE nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung von Toxizitätsanzeichen zu verabreichen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IBRANCE bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IBRANCE ist zur oralen Anwendung vorgesehen. Es sollte mit Nahrung, vorzugsweise im Verlauf einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine gleichmäßige Palbociclib-Exposition zu gewährleisten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2). Palbociclib sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

IBRANCE-Kapseln sollten im Ganzen geschluckt werden (also vor der Einnahme nicht kauen, zerdrücken oder öffnen). Zerbrochene, gerissene oder anderweitig beschädigte Kapseln dürfen nicht eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Produkten, die Johanniskraut enthalten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prä- und perimenopausale Frauen

Aufgrund des Wirkmechanismus von Aromataseinhibitoren ist eine ovarielle Ablation oder Suppression mit einem LHRH-Agonisten ist zwangsläufig, wenn prä-/perimenopausale Frauen mit IBRANCE in Kombination mit einem Aromatasehemmer behandelt werden. Die Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant bei prä- oder perimenopausalen Frauen wurde nur in Kombination mit einem LHRH-Agonisten untersucht.

Kritische viszerale Erkrankung

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib wurde bei Patienten mit kritischer viszeraler Erkrankung nicht untersucht (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Hämatologische Störungen

Eine Dosisunterbrechung, Dosisreduzierung oder Dosisverzögerung wird zu Beginn der Behandlungszyklen bei Patienten empfohlen, die eine Neutropenie des Grads 3 oder 4 entwickeln. Es sollte eine angemessene Überwachung durchgeführt werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8).

Infektionen

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von IBRANCE können Patienten für Infektionen prädisponiert sein.

In randomisierten klinischen Studien traten Infektionen häufiger bei Patienten auf, die mit IBRANCE behandelt wurden, als Patienten, die in dem jeweiligen Vergleichsarm behandelt wurden. Infektionen des Grads 3 und 4 traten bei 4,5% bzw. 0,7% der Patienten auf, die in

einer beliebigen Kombination mit IBRANCE behandelt wurden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls medizinisch behandelt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden.

Leberinsuffizienz

Aufgrund des Fehlens weiterer Daten sollte IBRANCE bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht dosiert werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2)

Niereninsuffizienz

Aufgrund des Fehlens weiterer Daten sollte IBRANCE bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht dosiert werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2)

Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren oder –Induktoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können zu erhöhter Toxizität führen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Palbociclib ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren zu vermeiden. Die gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung möglicher Vorteile und Risiken erfolgen. Sollte eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich sein, ist die IBRANCE-Dosis auf einmal täglich 75 mg herabzusetzen. Nach dem Absetzen des starken Inhibitors (nach 3-5 Halbwertszeiten des Inhibitors) kann die IBRANCE-Dosis auf die vor der Behandlung mit dem starken CYP3A-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren kann zu einer verminderten Palbociclib-Exposition führen und folglich ein Risiko für eine fehlende Wirksamkeit darstellen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit starken CYP3A4-Induktoren vermieden werden. Für die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit mäßig starken CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Lebenspartner sollten angewiesen werden, während der IBRANCE-Einnahme eine höchst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.6).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Palbociclib wird vorwiegend durch die Enzyme CYP3A und Sulfotransferase (SULT) SULT2A1 metabolisiert. *In vivo* ist Palbociclib ein schwach zeitabhängiger CYP3A-Inhibitor.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Palbociclib

Wirkung von CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 200-mg-Dosen Itraconazol mit einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib erhöhte die Palbociclib-Gesamtexposition (AUC_{inf}) und die Maximalkonzentration (C_{max}) um etwa 87% bzw. 34% im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol sowie der Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4).

Für schwache und mäßig starke CYP3A-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Wirkung von CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 600-mg-Dosen Rifampin mit einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib verringerte die Palbociclib- AUC_{inf} und die C_{max} um 85% bzw. 70% im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis Palbociclib.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampin und Johanniskraut sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 400-mg-Dosen des mäßigen CYP3A-Induktors Modafinil mit einer 125-mg-Einzeldosis IBRANCE verringerte die Palbociclib- AUC_{inf} und die C_{max} um 32% bzw. 11% im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis IBRANCE. Für mäßig starke CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Wirkung säurereduzierender Arzneimittel

Im nicht-nüchternen Zustand (nach einer mäßig fettreichen Mahlzeit) führte die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen des Protonenpumpeninhibitors (PPI) Rabeprazol mit einer 125-mg-Einzeldosis IBRANCE zu einer Verringerung des C_{max} von Palbociclib um 41%, hatte aber nur eine geringe Wirkung auf den AUC_{inf} (Verringerung um 13%) im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis IBRANCE.

Im nüchternen Zustand führte die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen des PPI Rabeprazol mit einer 125-mg-Einzeldosis IBRANCE zu einer Verringerung des AUC_{inf} und

C_{\max} von Palbociclib um 62% bzw. 80%. Daher sollte IBRANCE mit Nahrung, vorzugsweise mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund der im Vergleich zu PPIs geringen Auswirkung von H₂-Rezeptor-Antagonisten und lokalen Antacida auf den pH-Wert im Magen ist keine klinisch relevante Wirkung von H₂-Rezeptor-Antagonisten und lokalen Antacida auf die Palbociclib-Exposition zu erwarten, wenn Palbociclib mit Nahrung eingenommen wird.

Wirkungen von Palbociclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Palbociclib ist nach einer täglichen Dosierung von 125 mg im *Steady State* ein schwacher, zeitabhängiger CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Palbociclib-Dosen mit Midazolam erhöhte die AUC_{inf} und C_{\max} von Midazolam um 61% bzw. 37% im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Midazolam.

Die Dosis sensitiver CYP3A-Substrate mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Everolimus, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus) muss unter Umständen bei gleichzeitiger Anwendung von IBRANCE reduziert werden, da IBRANCE deren Exposition verstärken kann.

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Letrozol

Die Daten aus der Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen einer klinischen Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigten keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Letrozol bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel.

Wirkung von Tamoxifen auf die Palbociclib-Exposition

Die Daten aus einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gesunden männlichen Probanden ergaben für die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Palbociclib mit mehreren Dosen Tamoxifen und die Anwendung von Palbociclib allein vergleichbare Palbociclib-Expositionen.

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Fulvestrant

Die Daten einer klinischen Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigten keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Fulvestrant bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel.

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und oralen Kontrazeptiva

Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Palbociclib und oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.6).

In-vitro-Studien mit Transportproteinen

Basierend auf *In-vitro*-Daten wird Palbociclib wahrscheinlich den intestinalen, durch P-Glykoprotein (P-gp) und das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) vermittelten Transport hemmen. Daher kann die gemeinsame Anwendung von Palbociclib mit

Arzneimitteln, die Substrate von P-gp (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin, Pravastatin) oder BCRP (z. B. Rosuvastatin, Sulfasalazin) sind, möglicherweise deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken.

Basierend auf *In-vitro*-Daten wird Palbociclib möglicherweise die Aufnahme des Transporters für organische Kationen OCT1 hemmen und dadurch die Exposition der Wirkstoffsubstrate dieses Transporters erhöhen (z. B. Metformin).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten während und mindestens drei Wochen (Frauen) bzw. 14 Wochen (Männer) nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden, siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Palbociclib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3). Die Anwendung von IBRANCE während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es liegen keine Studien bei Menschen oder Tieren zu den Auswirkungen von Palbociclib auf die Milchproduktion, das Vorhandensein in der Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf das gestillte Kind vor. Es ist nicht bekannt, ob Palbociclib in die Muttermilch übergeht. Mit Palbociclib behandelte Frauen sollten nicht stillen.

Fertilität

In nichtklinischen Reproduktionsstudien wurden keine Auswirkungen auf die Zyklusdauer (weibliche Ratten) oder auf Paarungsleistung und Fertilität bei (männlichen oder weiblichen) Ratten festgestellt. Beim Menschen liegen jedoch keine klinischen Daten über die Auswirkungen auf die Fertilität vor. Basierend auf Erkenntnissen über die männlichen Fortpflanzungsorgane (Degeneration der Hodenkanälchen, epididymale Hypospermie, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Prostatasekretion) aus nichtklinischen Sicherheitsstudien kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Palbociclib beeinträchtigt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3). Daher sollten Männer vor Beginn einer IBRANCE-Behandlung eine Spermakonservierung in Betracht ziehen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IBRANCE hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. IBRANCE kann jedoch zu Fatigue führen, und Patienten sollten daher beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management Plan (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).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

In der nachfolgenden Tabelle 3-23 werden wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und fehlende Informationen als vorgeschlagene Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-23: Die tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans (2)

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)								
Wichtiges identifiziertes Risiko										
Myelosuppression	<p>Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie werden in der Fachinformation (Abschnitt 4.8) als sehr häufige, mit der Einnahme von Palbociclib assoziierte Nebenwirkungen identifiziert.</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung:</p> <p>Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 14. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.</p> <p>Für die Behandlung mit IBRANCE werden Gesamt-Neutrophilenzahlen (<i>Absolute Neutrophil Counts</i>, ANC) von $\geq 1.000/\text{mm}^3$ und Thrombozytenzahlen von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ empfohlen.</p> <p>IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität</p> <table border="1" data-bbox="427 1077 1074 2002"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 1077 619 1160">CTCAE-Grad</th> <th data-bbox="619 1077 1074 1160">Dosisanpassungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 1160 619 1205">Grad 1 oder 2</td> <td data-bbox="619 1160 1074 1205">Keine Dosisanpassung erforderlich.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1205 619 1877">Grad 3^a</td> <td data-bbox="619 1205 1074 1877"> <p><u>1. Tag des Zyklus:</u></p> <p>IBRANCE-Behandlung unterbrechen, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u></p> <p>IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (>1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung in nachfolgenden Behandlungszyklen erwägen.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1877 619 2002">Grad-3-ANC^b (<1.000 bis 500/mm³) + Fieber</td> <td data-bbox="619 1877 1074 2002">IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der</td> </tr> </tbody> </table>	CTCAE-Grad	Dosisanpassungen	Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.	Grad 3 ^a	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u></p> <p>IBRANCE-Behandlung unterbrechen, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u></p> <p>IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (>1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung in nachfolgenden Behandlungszyklen erwägen.</p>	Grad-3-ANC ^b (<1.000 bis 500/mm ³) + Fieber	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>
CTCAE-Grad	Dosisanpassungen									
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.									
Grad 3 ^a	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u></p> <p>IBRANCE-Behandlung unterbrechen, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u></p> <p>IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (>1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung in nachfolgenden Behandlungszyklen erwägen.</p>									
Grad-3-ANC ^b (<1.000 bis 500/mm ³) + Fieber	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der									

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)		Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	$\geq 38,5$ °C und/oder Infektion	nächstniedrigeren Dosierung.	
	Grad 4 ^a	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung.	
	<p>Gradabstufung nach CTCAE 4.0.</p> <p>ANC = <i>Absolute Neutrophil Counts</i> (Gesamt-Neutrophilenzahlen); CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; LLN = <i>Lower Limit of Normal</i> (unterer Grenzwert)</p> <p>^a Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert).</p> <p>^b ANC: Grad 1: $ANC < LLN - 1.500/mm^3$; Grad 2: $1000 \leq ANC \leq 1.500/mm^3$; Grad 3: $ANC 500 \leq 1.000/mm^3$; Grad 4: $ANC < 500/mm^3$.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Hämatologische Störungen</u></p> <p>Eine Dosisunterbrechung, Dosisreduzierung oder Dosisverzögerung wird zu Beginn der Behandlungszyklen bei Patienten empfohlen, die eine Neutropenie des Grads 3 oder 4 entwickeln. Es sollte eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen (Auszüge)</p> <p>Die häufigsten ($\geq 20\%$) unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) beliebiger Schweregrade, die bei Patienten berichtet wurden, die Palbociclib in randomisierten klinischen Studien erhielten, waren [unter anderen] Neutropenie, Leukopenie und Anämie. Die häufigsten ($\geq 2\%$) unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Palbociclib mit einem Schweregrad ≥ 3 waren [unter anderen] Neutropenie, Leukopenie und Anämie.</p> <p>Tabelle 4 zeigt die UAWs aus dem gepoolten Datensatz von 3 randomisierten Studien. Die mediane Behandlungsdauer mit Palbociclib innerhalb des gepoolten Datensatzes betrug 12,7 Monate.</p> <p>Die Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppierungen sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).</p>		

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)																																				
	<p>Tabelle 4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen basierend auf gepoolten Datensätzen aus 3 randomisierten Studien (n = 872)</p> <table border="1" data-bbox="427 474 1074 1211"> <thead> <tr> <th data-bbox="434 483 719 629">Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung^a</th> <th data-bbox="719 483 850 629">Alle Schwere- grade n (%)</th> <th data-bbox="850 483 965 629">Grad 3 n (%)</th> <th data-bbox="965 483 1074 629">Grad 4 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="434 640 1074 734">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="434 741 1074 775"><i>Sehr häufig</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 797 719 846">Neutropenie^c</td> <td data-bbox="719 786 850 846">703 (80,6)</td> <td data-bbox="850 786 965 846">482 (55,3)</td> <td data-bbox="965 786 1074 846">88 (10,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 875 719 925">Leukopenie^d</td> <td data-bbox="719 864 850 925">394 (45,2)</td> <td data-bbox="850 864 965 925">228 (26,1)</td> <td data-bbox="965 887 1074 925">5 (0,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 954 719 1003">Anämie^e</td> <td data-bbox="719 943 850 1003">241 (27,6)</td> <td data-bbox="850 943 965 1003">38 (4,4)</td> <td data-bbox="965 954 1074 1003">2 (0,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1032 719 1081">Thrombozytopenie^f</td> <td data-bbox="719 1021 850 1081">166 (19,0)</td> <td data-bbox="850 1021 965 1081">14 (1,6)</td> <td data-bbox="965 1032 1074 1081">3 (0,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="434 1099 1074 1133"><i>Häufig</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="434 1144 719 1193">Febrile Neutropenie</td> <td data-bbox="719 1133 850 1193">14 (1,6)</td> <td data-bbox="850 1133 965 1193">10 (1,1)</td> <td data-bbox="965 1144 1074 1193">1 (0,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="434 1223 683 1249">n = Anzahl der Patienten</p> <p data-bbox="434 1256 999 1312">^a Bevorzugte Bezeichnungen (<i>Preferred Terms</i>, PTs) aus MedDRA 17.1.</p> <p data-bbox="434 1319 935 1375">^c Neutropenie umfasst folgende PTs: Neutropenie, Neutrophilenzahl vermindert.</p> <p data-bbox="434 1382 925 1438">^d Leukopenie umfasst folgende PTs: Leukopenie, Leukozytenzahl vermindert.</p> <p data-bbox="434 1444 976 1500">^e Anämie umfasst folgende PTs: Anämie, Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit vermindert.</p> <p data-bbox="434 1507 938 1563">^f Thrombozytopenie umfasst folgende PTs: Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl vermindert.</p> <p data-bbox="427 1592 914 1619"><u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u></p> <p data-bbox="427 1626 1042 1805">Insgesamt wurde Neutropenie unabhängig vom Schweregrad bei 703 (80,6%) der Patienten berichtet, die IBRANCE unabhängig von der Kombination erhielten. Neutropenie des Grads 3 wurde bei 482 (55,3%) der Patienten berichtet und Neutropenie des Grads 4 bei 88 (10,1%) Patienten (siehe Tabelle 4).</p> <p data-bbox="427 1816 1059 1966">Über 3 randomisierte klinische Studien betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Neutropenie unabhängig vom Schweregrad 15 Tage (13-317 Tage) und die mediane Dauer einer Neutropenie des Schweregrads ≥ 3 betrug 7 Tage.</p> <p data-bbox="427 1977 1070 2004">Febrile Neutropenie wurde bei 0,9% der Patienten berichtet,</p>	Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung ^a	Alle Schwere- grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				<i>Sehr häufig</i>				Neutropenie ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)	Leukopenie ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)	Anämie ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)	Thrombozytopenie ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)	<i>Häufig</i>				Febrile Neutropenie	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)	
Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung ^a	Alle Schwere- grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)																																			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems																																						
<i>Sehr häufig</i>																																						
Neutropenie ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)																																			
Leukopenie ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)																																			
Anämie ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)																																			
Thrombozytopenie ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)																																			
<i>Häufig</i>																																						
Febrile Neutropenie	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)																																			

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>die IBRANCE in Kombination mit Fulvestrant erhielten, und bei 2,1% der Patienten, die Palbociclib in Kombination mit Letrozol erhielten.</p> <p>Febrile Neutropenie wurde bei ca. 2% der Patienten berichtet, die IBRANCE im Rahmen des gesamten klinischen Programms erhielten.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von IBRANCE beachten?</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>IBRANCE kann die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen verringern und Ihr Immunsystem schwächen. Das Risiko, dass Sie eine Infektion bekommen, kann somit unter der Einnahme von IBRANCE erhöht sein.</p> <p>Benachrichtigen Sie den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Symptome einer Infektion haben, wie zum Beispiel Schüttelfrost oder Fieber.</p> <p>Während der Behandlung wird Ihnen regelmäßig Blut abgenommen, um mögliche Auswirkungen von IBRANCE auf Ihre Blutzellen (weiße und rote Blutkörperchen und Blutplättchen) zu untersuchen.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.</p> <p>Bluterkrankungen: Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn es bei Ihnen zu einem der folgenden Symptome kommt: Fieber, Schüttelfrost, Schwächegefühl, Atemnot, Blutung oder Neigung zu Blutergüssen, da es sich um Anzeichen einer schwerwiegenden Bluterkrankung handeln könnte.</p> <p>Weitere mögliche Nebenwirkungen von IBRANCE sind:</p> <p>Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):</p> <p>Verringerung der Anzahl weißer und roter Blutkörperchen sowie der Blutplättchen</p> <p>Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):</p> <p>Fieber mit Abfall der weißen Blutkörperchen (febrile Neutropenie)</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Keine vorgesehen</p>	
Wichtige potentielle Risiken		

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
QT-Intervall Verlängerung	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften: <u>Kardiale Elektrophysiologie</u> Der Effekt von Palbociclib auf das QT-Intervall (QTc) wurde mithilfe einer zeitangepassten EKG-Veränderung gegenüber der Baseline und PK-Daten an 77 Brustkrebspatientinnen bewertet. Die obere Grenze des einseitigen 95%-KI für den Anstieg gegenüber der Baseline im QTc betrug zu allen Zeitpunkten bei Steady State Konzentrationen bei der empfohlenen Dosis von 125 mg (3/1 Schema) weniger als 8 ms. Folglich wurden für Palbociclib bei der empfohlenen Dosis keine relevanten Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit (Auszüge): Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Effekte (korrigiertes QT-Intervall [QTc]-Verlängerung, verminderte Herzfrequenz und erhöhtes RR-Intervall und systolischer Blutdruck) bei Hunden mit Telemetern bei einer im Vergleich zum Menschen ≥ 4 Mal höheren klinischen Exposition (basierend auf dem C_{max}) beobachtet.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung zeitadjustierter EKG- und PK-Daten aus einem Subset an Patientinnen in der confirmatorischen Phase-III-Studie 1008 • Um eine extensivere Bewertung des Effekts von Palbociclib auf die Verlängerung QTc-Intervalls zu erzielen, wird, als Alternative zu einer TQT-Studie, eine Konzentrations-QTc-Modellierungsanalyse unter Zuhilfenahme zeitadjustierter EKG- und PK-Daten durchgeführt.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung Keine</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>
Hyperglykämie	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit (Auszüge): Die Effekte auf den Glucosestoffwechsel waren assoziiert mit Befunden in Pankreas und sekundäre Effekte auf Augen, Zähne, Nieren und Fettgewebe in Studien mit einer Dauer von ≥ 15 Wochen nur bei Ratten. Knochenveränderungen wurden bei Ratten erst nach 27 Wochen bei gleicher Dosis beobachtet. Diese systemischen Toxizitäten wurden generell bei klinisch relevanten Expositionen (auf Grundlage der AUC) beobachtet. Die Reversibilität der Effekte auf Glucosehomöostase, Pankreas, Augen, Nieren und Knochen konnte nach einem 12-wöchigen Zeitraum ohne Dosierung nicht festgestellt werden, während eine teilweise bis vollständige Reversibilität der Effekte auf das Blut- und Lymphsystem und die männlichen Reproduktionsorgane,</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Studie 1027 werden serielle Messungen von HbA1c, baseline / on-study Nüchtern-glucose und Insulin, sowie ophthalmologische Untersuchungen zur baseline und anschließend in periodischen

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>Zähne und Fettgewebe beobachtet wurde.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen</p>	<p>Abständen durchgeführt, um das klinische Risiko nicht-klinischer Befunde zu bestimmen.</p>
<p>Reproduktions- und Entwicklungstoxizität</p>	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung</u> Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten während und mindestens 3 Wochen (Frauen) bzw. 14 Wochen (Männer) nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden).</p> <p><u>Schwangerschaft</u> Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Palbociclib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität. Die Anwendung von IBRANCE während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.</p> <p><u>Stillzeit</u> Es liegen keine Studien bei Menschen oder Tieren zu den Auswirkungen von Palbociclib auf die Milchproduktion, das Vorhandensein in der Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf das gestillte Kind vor. Es ist nicht bekannt, ob Palbociclib in die Muttermilch übergeht. Mit Palbociclib behandelte Frauen sollten nicht stillen.</p> <p><u>Fertilität</u> In nichtklinischen Reproduktionsstudien wurden keine Auswirkungen auf die Zyklusdauer (weibliche Ratten) oder auf Paarungsleistung und Fertilität bei (männlichen oder weiblichen) Ratten festgestellt. Beim Menschen liegen jedoch keine klinischen Daten über die Auswirkungen auf die Fertilität vor. Basierend auf Erkenntnissen über die männlichen Fortpflanzungsorgane (Degeneration der Hodenkanälchen, epididymale Hypospermie, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Prostatasekretion) aus nichtklinischen Sicherheitsstudien kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Palbociclib beeinträchtigt werden. Daher sollten Männer vor Beginn einer IBRANCE-Behandlung eine</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>Spermakonservierung in Betracht ziehen.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit:</p> <p><u>Beeinträchtigung der Fertilität</u></p> <p>Palbociclib hatte keinen Effekt auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität weiblicher Ratten bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag (etwa die 3-fache humane klinische Exposition gemäß AUC), und es wurden keine unerwünschten Effekte auf weibliche Reproduktionsgewebe in Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Anwendung mit bis zu 300 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 3 mg/kg/Tag bei Hunden beobachtet (etwa die 5- beziehungsweise 3-fache humane klinische Exposition gemäß AUC).</p> <p>Palbociclib hat vermutlich das Potenzial zur Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit und Fertilität (basierend auf nichtklinischen Erkenntnissen über Ratten und Hunde). Palbociclib-bezogene Ergebnisse der Hoden, Nebenhoden, Prostata und Samenblase beinhalteten vermindertes Organgewicht, Atrophie oder Degeneration, Hypospermie, intratubuläre Zelltrümmer, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Sekretion. Diese Befunde wurden bei Ratten und/ oder Hunden bei Expositionen festgestellt, die im Vergleich zur humanen klinischen Exposition gemäß AUC ≥ 7 Mal höher oder subtherapeutisch waren. Eine teilweise Reversibilität der Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane wurde bei Ratten und Hunden nach einer 4- und 12-wöchigen Dosisabsetzung beobachtet. Trotz dieser Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane gab es keine Effekte auf die Paarung oder Fertilität bei männlichen Ratten bei Expositionen, die 13-mal höher als die humane klinische Exposition (basierend auf der AUC) waren.</p> <p><u>Entwicklungstoxizität</u></p> <p>Palbociclib ist ein reversibler Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6, die beide an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Daher besteht bei Anwendung während der Schwangerschaft möglicherweise das Risiko einer fetalen Schädigung. Palbociclib wirkte bei trächtigen Tieren fetotoxisch. Eine gesteigerte Häufigkeit einer Skelettvariation (größere Häufigkeit einer Rippe am siebten Nackenwirbel) wurde unter ≥ 100 mg/kg/Tag bei Ratten beobachtet. Verminderte fetale Körpergewichte wurden bei einer maternal toxischen Dosis von 300 mg/kg/Tag bei Ratten (dreifache klinische Exposition beim Menschen gemäß AUC), und eine gesteigerte Häufigkeit von Skelettvariationen, einschließlich kleiner Phalangen an</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>Vordergliedmaßen, wurden bei einer maternal toxischen Dosis von 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen beobachtet (vierfache klinische Exposition beim Menschen gemäß AUC). Die tatsächliche fetale Exposition und Plazentagängigkeit wurden nicht untersucht.</p> <p>Packungsbeilage Schwangerschaft und Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit Nehmen Sie IBRANCE nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Während der Einnahme von IBRANCE sollten Sie nicht schwanger werden. Besprechen Sie geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung mit Ihrem Arzt, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden könnten. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden wie Kondom und Diaphragma). Solche Methoden sollten während der Behandlung und mindestens 3 Wochen (bei Frauen) bzw. 14 Wochen (bei Männern) nach Abschluss der Behandlung angewendet werden.</p> <p><u>Stillzeit</u> Sie dürfen nicht stillen, während Sie IBRANCE einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob IBRANCE in die Muttermilch übergeht.</p> <p><u>Fortpflanzungsfähigkeit</u> Palbociclib könnte die Zeugungsfähigkeit bei Männern vermindern. Aus diesem Grund sollten Männer vor der Einnahme von IBRANCE eine Spermakonservierung in Betracht ziehen.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
Fehlende Informationen		
Männliche Patienten	Routineaktivitäten zur Risikominimierung Keine Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen
Leberinsuffizienz	Routineaktivitäten zur Risikominimierung Fachinformation, Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung: <u>Besondere Patientengruppen</u> <i>Leberinsuffizienz</i> Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $\leq 1 \times$ oberer Grenzwert [<i>Upper Limit of Normal, ULN</i>] und Aspartat-Aminotransferase [AST] $> 1 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5 \times$ ULN und beliebiger AST) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN und beliebiger AST) liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor. Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion ist IBRANCE nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung von Toxizitätsanzeichen zu verabreichen Fachinformation, Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften: <i>Leberinsuffizienz</i> Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 183 Krebspatienten, von denen 40 Patienten eine leichte Leberinsuffizienz hatten (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ - $1,5 \times$ ULN und beliebige AST), zeigte eine leichte Leberinsuffizienz keinen Effekt auf die Palbociclib-Exposition. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN und beliebige AST) wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Palbociclib nicht bewertet. Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Studie 1013 zur Leberinsuffizienz läuft. In dieser Studie werden Patientinnen mit Leberinsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade (mild, moderat, schwer) untersucht.
Niereninsuffizienz	Routineaktivitäten zur Risikominimierung Fachinformation, Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung: <u>Besondere Patientengruppen</u>	Routinemäßige Pharmakovigilanz Zusätzliche Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Studie 1014 zur

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p><i>Niereninsuffizienz</i></p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mäßig schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CrCl < 30 ml/min) oder Hämodialyse-Patienten liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ist IBRANCE nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter sorgfältiger Überwachung von Toxizitätsanzeichen zu verabreichen</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften:</p> <p><i>Niereninsuffizienz</i></p> <p>Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 183 Krebspatienten, von denen 73 Patienten eine leichte Niereninsuffizienz (60 ml/min \leq CrCl < 90 ml/min) und 29 Patienten eine mäßig schwere Niereninsuffizienz (30 ml/min \leq CrCl < 60 ml/min) hatten, zeigte eine leichte und mäßig schwere Niereninsuffizienz keinen Effekt auf die Palbociclib-Exposition. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Palbociclib nicht bewertet.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Keine vorgesehen</p>	<p>Niereninsuffizienz läuft. In dieser Studie werden Patientinnen mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade (mild, moderat, schwer) untersucht.</p>
Patienten in Langzeitbehandlung	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Keine vorgesehen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Als Quellen für die in dem Abschnitt 3.4 dargestellten Informationen dienten der mit der European Medicines Agency (EMA) abgestimmte Risk Management Plan (2) sowie die Fachinformation für IBRANCE (1).

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) Pfizer Limited. Fachinformation IBRANCE[®] (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: November 2016.
- (2) Pfizer Limited. Palbociclib Risk Management Plan (Version 1.3). 2016.