

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ribociclib (Kisqali®)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3A**

*Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur  
Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-  
positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem  
oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrin-  
basierte Therapie*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
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 .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	79
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [20].....	17
Tabelle 3-2: Einteilung in die verschiedenen Stadien (aus [20]) .....	19
Tabelle 3-3: Molekulare Klassifikation (aus [9] bzw. [31]).....	20
Tabelle 3-4: Behandlungsdauer pro Therapielinie [27] .....	23
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de, Anzahl Patientinnen [72]) .....	25
Tabelle 3-6: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de[77]).....	26
Tabelle 3-7: Mortalitätsraten (rohe Raten) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de [78]).....	27
Tabelle 3-8: Inzidenzraten (rohe Raten) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de [79], Raten pro 100.000) .....	27
Tabelle 3-9: Änderung der inzidenten Fälle bei zunehmender Bevölkerung und gleichbleibender Inzidenzrate .....	27
Tabelle 3-10: Änderung der 5-Jahres-Prävalenz bei zunehmender Bevölkerung und gleichbleibendem Anteil betroffener Patientinnen.....	28
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	29
Tabelle 3-12: Übersicht über die Patientencharakteristika (Anteile der Patienten) .....	29
Tabelle 3-13: Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen im Berichtsjahr 2010/2011 (Krebsregister Baden-Württemberg [18]) bzw. 2009-2011 (Krebsregister Schleswig-Holstein [17]).....	30
Tabelle 3-14: HER-2/neu und Hormonrezeptorstatus (nach [30]).....	32
Tabelle 3-15: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation (Grundlage 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz).....	32
Tabelle 3-16: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation (GKV-Population) .....	33
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	55
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	60
Tabelle 3-24: 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) .....	62
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	64
Tabelle 3-26: Spezifische unerwünschte Ereignisse, die eine Dosisanpassung von Ribociclib erfordern .....	71
Tabelle 3-27: Dosisanpassung und Management von QT-Zeit-Verlängerung .....	72
Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung .....	80

## **Abbildungsverzeichnis**

Keine Abbildung enthalten.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AI	Aromatase inhibitor (Aromatasehemmer )
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Gesamtzahl der Neutrophilen)
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	anatomisch therapeutisch chemisch
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast cancer resistance protein
BRCA	Breast Cancer Gene (Brustkrebsgen) 1 und 2
BSEP	Bile salt export pump
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase )
CDKi	CDK-Inhibitor
C <sub>Max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Estrogen receptor (Östrogenrezeptor)
ER+	östrogenrezeptorpositiv
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union

FTA	Filmtabletten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterin
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
HR	Hormonrezeptor
HR+	hormonrezeptorpositiv
ICD	International classification of diseases
IFA	Informationsstelle für Arzneyspezialitäten
IU	International Unit
i. V. m.	in Verbindung mit
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterin
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein
mg	Milligramm
Mic	Mikroinvasion
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
n. n. v.	Noch nicht vergeben
OATP-B	Organic anion transporting polypeptide B
OCT	Organic cation transporter
ONG	Obere Normgrenze
PALB2	Partner and localizer of BRCA2
PDD	Prescribed Daily Dose
PFS	Progression free survival (Progressionsfreies Überleben )
P-gp	P-Glykoprotein
PR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer

QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
Rb	Retinoblastom-Protein
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor – Node – Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UNG	Untere Normgrenze
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

### 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.*

Entsprechend der zugelassenen Indikation wird Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale<sup>1</sup> endokrin-basierte Therapie angewendet [2]. Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung wie folgt definiert [3]:

- „Anastrozol oder Letrozol oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind“.

Im Rahmen der in Modul 4 dargestellten systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche wurde eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, in der Ribociclib plus Letrozol mit Letrozol verglichen wird, das der G-BA als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt hat. Diese Studie dient folglich als Basis für die Nutzenbewertung von Ribociclib. Weitere Vergleichsstudien mit einem anderen vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoff wurden nicht identifiziert.

### 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).*

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 23. September 2016 statt (Beratungsanforderung 2016-B-114). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ribociclib wurde dabei vom G-BA wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt festgelegt [3]. Mit der Wahl von Letrozol als Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung folgt Novartis der Festlegung durch den G-BA.

Anmerkung: Im Laufe des Zulassungsverfahrens wurde der Kombinationspartner aufgrund der Vergleichbarkeit von Letrozol auf Aromatasehemmer erweitert. Aus Sicht von Novartis

---

<sup>1</sup>Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist „initial“ sowie „Erstlinientherapie“ auf die Behandlung des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadiums zu beziehen, ungeachtet einer (möglichen) Vortherapie im (neo)adjuvanten Therapiesetting [1].

hat diese Änderung für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Konsequenz.

*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.*

Mit der Wahl von Letrozol als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung von Ribociclib folgt Novartis der vom G-BA im Beratungsgespräch am 23. September 2016 getroffenen Festlegung. Ergänzend weist Novartis jedoch darauf hin, dass aus Sicht von Novartis neben Anastrozol, Letrozol und, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, Tamoxifen auch die Kombination Everolimus plus Exemestan Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Der G-BA führt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dazu aus, dass die Kombination von antihormonellen Wirkstoffen mit Substanzen, die Signalübertragungswege in den Tumorzellen hemmen, wie der mTOR-Inhibitor Everolimus „auf Grundlage der vorliegenden Evidenz in der Erstlinientherapie nicht den Behandlungsstandard im Anwendungsgebiet“ [3] darstellen. Diese Betrachtungsweise erscheint plausibel, berücksichtigt jedoch nicht ausreichend, dass viele Patientinnen, für die eine Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs angezeigt ist, bereits im Rahmen einer (neo-)adjuvanten Therapie eine anti-hormonelle Therapie erhalten haben. Für Patientinnen mit kurzem Rezidiv-freien Intervall (< 12 Monate) nach vorheriger (neo)adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern ist die Kombination Everolimus plus Exemestan eine zugelassene, medizinisch zweckmäßige und von den Leitlinien empfohlene Therapiealternative [4-6]. Die Zulassung von Everolimus stützt sich dabei auf Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien [7-13], auch für die Erstlinienbehandlung [1, 14]. Everolimus plus Exemestan ist damit Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation von Ribociclib (Kisqali®) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2016-B-114).

Darüber hinaus werden aktuelle nationale und internationale Leitlinien und Bewertungen der europäischen Arzneimittelagentur als Informationsgrundlage herangezogen. Die weitere verwendete Literatur wurde mittels orientierender Suche in der Datenbank Medline (über „PubMed“) und einer Freihandsuche im Internet identifiziert (Suchzeitraum November 2016 bis Juni 2017).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 0 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. Beck JT (2015): Potential role for mammalian target of rapamycin inhibitors as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *OncoTargets and Therapy*; 8:3629-38.
2. Novartis Pharma GmbH (2017): Kisqali®; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-114 [VERTRAULICH].
4. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2017): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs; Alle aktuellen Empfehlungen 2017. [Zugriff: 08.03.2017]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO\\_deutsch/PDF\\_Gesamtdatei\\_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen\\_2017.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen_2017.pdf).
5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2016): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. [Zugriff: 07.11.2016]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2016.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2016.pdf).
6. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. (2016): Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*; 34(25):3069-103.
7. European Medicines Agency (EMA) (2012): CHMP Type II variation assessment report for Afinitor; Procedure No. EMEA/H/C/001038/II/0020. [Zugriff: 13.02.2017].

URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001038/WC500130788.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001038/WC500130788.pdf).

8. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, et al. (2014): Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger. *Annals of Oncology*; 25(12):2357-62.
9. Rugo HS, Pritchard KI, Gnant M, Noguchi S, Piccart M, Hortobagyi G, et al. (2014): Incidence and time course of everolimus-related adverse events in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer: insights from BOLERO-2. *Annals of Oncology*; 25(4):808-15.
10. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, 3rd, Baselga J, Gnant M, et al. (2013): Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Advances in Therapy*; 30(10):870-84.
11. Campone M, Bachelot T, Gnant M, Deleu I, Rugo HS, Pistilli B, et al. (2013): Effect of visceral metastases on the efficacy and safety of everolimus in postmenopausal women with advanced breast cancer: subgroup analysis from the BOLERO-2 study. *European Journal of Cancer*; 49(12):2621-32.
12. Noguchi S, Masuda N, Iwata H, Mukai H, Horiguchi J, Puttawibul P, et al. (2014): Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer (Tokyo, Japan)*; 21(6):703-14.
13. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. (2012): Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *The New England Journal of Medicine*; 366(6):520-9.
14. Beck JT, Hortobagyi GN, Campone M, Lebrun F, Deleu I, Rugo HS, et al. (2014): Everolimus plus exemestane as first-line therapy in HR(+), HER2(-) advanced breast cancer in BOLERO-2. *Breast Cancer Research and Treatment*; 143(3):459-67.

## 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.*

#### **Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren**

Der Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist ein von der Brustdrüse ausgehender bösartiger Tumor [1]. Er ist der weltweit häufigste maligne Tumor bei Frauen [2] und in Deutschland für rund 32 % aller Krebsneuerkrankungen verantwortlich [3]. Derzeit wird in Deutschland bei rund 70.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt [3, 4]. Im Mittel erkrankt etwa jede achte Frau im Lauf ihres Lebens. Mit einem Anteil von ca. 17 % an der Krebssterblichkeit stellt das Mammakarzinom die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar [5].

Wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs, die in der medizinischen Wissenschaft diskutiert werden, sind [6]:

- Weibliches Geschlecht

Der überwiegende Teil (ca. 99 %) der Brustkrebspatienten sind Frauen [4, 7]. Ribociclib ist ausschließlich zur Behandlung postmenopausaler Frauen zugelassen [8].

- Höheres Alter

Der Großteil der Patientinnen erkrankt in einem Alter von 45 bis 75 Jahren, im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von Mitte 60 [6, 9]. Nur ca. 3 von 10 Frauen sind bei der Diagnose jünger als 55 Jahre alt, es handelt sich damit überwiegend um ältere Patientinnen [3].

- Genetische Prädisposition

Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* oder *RAD51C* stellen ein besonders hohes Erkrankungsrisiko dar [9]. Eine familiäre Häufung macht jedoch nur 5 – 10 % aller Brustkrebserkrankungen aus [3].

Eine vorangegangene benigne Proliferation oder eine hohe Strahlenbelastung der Brust in jungen Jahren erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines bösartigen Tumors in der Brust [6, 9].

Das Ausmaß der Exposition gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen scheint als Risikofaktor eine Rolle zu spielen, so erhöhen späte (oder gar keine) Schwangerschaft, eine längere Dauer der natürlichen Östrogenexposition (frühe Menarche und/oder späte Menopause) oder hohe natürliche Level weiblicher Geschlechtshormone das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken [2, 3, 6, 10]. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde bisher hingegen nicht eindeutig als Risikofaktor identifiziert, sehr wohl jedoch eine Hormonersatztherapie nach der Menopause [6, 11].

Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs, die sich aus der allgemeinen Lebensführung ableiten, umfassen z. B. Übergewicht (besonders eine starke Gewichtszunahme im Erwachsenenalter), sportliche Inaktivität und übermäßiger Alkoholkonsum [10].

### **Klinisches Erscheinungsbild**

Das Mammakarzinom ist primär ein Tumor der Brustdrüse. Geht der Krebs von den Epithelien der Milchgänge aus, spricht man von duktalem Karzinom, sind die Brustdrüsenläppchen der Ursprung, spricht man von lobulären Karzinomen [1].

Kleine Primärtumore lassen sich als Knoten in der Brust ertasten, sind jedoch oft asymptomatisch (80 % der Tumore werden aufgrund eines verdächtigen Tastbefundes diagnostiziert) [6, 7, 9]. Des Weiteren können Veränderungen der Mamille (Einziehung oder Entzündung), Orangenhaut (peau d'orange), Dellen, Größenänderungen, Verformungen (Asymmetrie der Brust), Verhärtungen und Sekretabsonderung Anzeichen für das Vorliegen eines Tumors sein [9].

Ausgehend von diesem Primärtumor kann umliegendes Gewebe infiltriert werden, die Lymphknoten befallen und/oder Metastasen in weiteren Teilen des Körpers auftreten (Fernmetastasen). Die häufigsten solcher Fernmetastasen betreffen das Skelett, Weichteilgewebe sowie Leber und Lunge [1, 12], zerebrale Metastasen sind bei Brustkrebspatientinnen eher selten [13]. Im späteren Verlauf (fortgeschrittenes Stadium) kommt es meist zu einer Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zu einer Gewichtsabnahme [9]. Ausgeprägte Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustandes treten oft erst auf, wenn die Krankheit weit fortgeschritten ist und ein oder mehrere antineoplastische Therapien bereits versagt haben. In der Erstlinienbehandlung ist auch ein Großteil der Patientinnen mit Fernmetastasen asymptomatisch [14].

Spezifische Symptome im späteren Erkrankungsstadium hängen von der Größe und Lokalisation des Primärtumors und vor allem der Metastasen ab. Metastasen der unterschiedlichen Organe können sich u. a. in den folgenden Symptomen äußern: Aufgrund von Lymphknotenmetastasen tritt z. B. eine Schwellung des Arms durch Lymphödem auf.

Skelettmetastasen führen zu Knochenschmerzen und einer erhöhten Frakturgefahr. Wenn zusätzlich das Knochenmark betroffen ist, können auch Anämie, Fatigue, Schwäche und Kurzatmigkeit resultieren. Kurzatmigkeit kann darüber hinaus auch die Konsequenz von pulmonalen Metastasen sein, die häufig zusätzlich auch Husten verursachen. Lebermetastasen in einem frühen Stadium verursachen keine klinischen Symptome, fortgeschrittene Lebermetastasierung zieht als letzte schwerwiegende Konsequenz jedoch eine Leberinsuffizienz nach sich [12]. Zerebrale Metastasen führen zu neurologischen Symptomen, die Art der Symptome ist dabei stark von der genauen Lokalisation abhängig [9, 12]. Hypopituitarismus und Niereninsuffizienz können beobachtet werden, wenn Metastasen in endokrinen Organen auftreten [1].

Beim Auftreten von Fernmetastasen ist eine Heilung in der Regel nicht mehr möglich [1], die Behandlung zielt darauf ab, das Leben zu verlängern, Symptome zu verhindern bzw. unter Kontrolle zu halten, sowie die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten [15].

### **Natürlicher Verlauf**

Der Verlauf der Erkrankung und die individuelle Prognose hängt maßgeblich davon ab, welcher molekulare Subtyp vorliegt (s. unten, unter „Rezeptorstatus“), wie aggressiv der Tumor ist und in welchem Stadium der Erkrankung die Diagnose stattfindet. In den frühen Stadien sind die Krebszellen noch nicht in die Milchgänge und das die Brust umgebende Gewebe eingedrungen. In diesem Stadium handelt es sich nicht generell um eine lebensbedrohliche Erkrankung, eine Heilung ist möglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Diagnose in einem frühen Stadium liegt entsprechend hoch bei über 90 % [16]. Beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom liegt neben dem Primärtumor eine Ausdehnung auf die nähere Umgebung (Brustwand, Achselhöhle, Schlüsselbein) und die dort angesiedelten lokalen Lymphknoten vor. Im weiteren Verlauf (bei ca. 7 % der Patientinnen erfolgt auch die Erstdiagnose bereits im metastasierten Stadium [17-19]) hat das Mammakarzinom die Fähigkeit entwickelt, Gewebe zu infiltrieren und sich durch das Blut- und Lymphsystem auf andere Körperteile auszubreiten [20]. An diesem Punkt wird das Mammakarzinom zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung, eine Heilung ist bei Auftreten von Fernmetastasen in der Regel nicht mehr oder nur in Einzelfällen möglich [19-21] und die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt dramatisch (s. unten).

Brustkrebs gehört zu den häufigsten Todesursachen bei Frauen [5, 7]. Der Großteil der Todesfälle, die mit Brustkrebs zusammenhängen, basiert auf Komplikationen einer wiederauftretenden oder metastasierten Erkrankung [22]. Besonders Metastasen der Lunge und des zentralen Nervensystems führen häufig zum Tod der Patientinnen [23]. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Prognose der Brustkrebspatientinnen in Bezug auf das Gesamtüberleben insgesamt verbessert, dies betrifft jedoch vorwiegend Patientinnen mit primärem Brustkrebs (ohne Metastasierung). Diese Beobachtung kann auf ein umfassenderes Screening (Mammographie) [1, 24] und eine Erhöhung der Empfindlichkeit der Methoden zurückzuführen sein, teilweise aber auch auf bessere Therapieoptionen für den Primärtumor [23]. Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs ist im Gegensatz

dazu nach wie vor eine unheilbare Erkrankung, die Prognose dieser Patientinnen hat sich im Gegensatz zur Gesamtpopulation nicht wesentlich verbessert [23].

Über alle Stadien hinweg liegen die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensraten aktuell bei 89 %, 83 % und 78 % [7]. Bei weiter fortgeschrittenem Brustkrebs, bei Patientinnen mit Fernmetastasen, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch bei ca. 25 % [7, 16, 19, 25]. Nach Auftreten von Fernmetastasen liegt das mittlere Gesamtüberleben dann bei nur noch 2 – 4 Jahren [21, 26, 27].

### **Stadieneinteilung: TNM-Klassifikation**

Die Stadien der Erkrankung lassen sich anhand der aktuellen TNM-Klassifikation beschreiben. Die mehrdimensionale Einteilung gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), des Lymphknotenbefalls (N-Status) und der Präsenz von Fernmetastasen (M-Status) an (Tabelle 3-1). Anhand der Klassifikation kann die Erkrankung nach UICC (Union internationale contre le cancer) in vier Stadien eingeteilt werden (Tabelle 3-2). In den frühen Stadien ist der Tumor lokal auf die Brustdrüse (Primärtumor) oder einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt (Stadium I und II). Bei den Stadien III und IV hat eine Ausbreitung auf größere Teile der Brust und die lokalen Lymphknoten stattgefunden und/oder es haben sich bereits Fernmetastasen gebildet (M1).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [20]

<b>T: Primärtumor</b>		
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
Tis	Carcinoma in situ	
	Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
	Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
	Tis (Paget)	M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser	
	T1mic	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
	T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser	
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser	

T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a-T4d	
	T4a	Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust.
	T4c	Vorliegen von T4a und T4b
	T4d	Inflammatorisches Karzinom
<b>N: Lymphknoten</b>		
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II	
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen	
	N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
	N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna	
	N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<b>M: Fernmetastasen</b>		
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen	

Die N-Klassifikation bezieht sich auf regionäre Lymphknoten, d. h. ipsilaterale axilläre, infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten der Arteria mammaria interna. Ein

Befall von anderen Lymphknoten als der genannten wird als Fernmetastasen klassifiziert (Stadium IV).

Tabelle 3-2: Einteilung in die verschiedenen Stadien (aus [20])

<b>UICC-Stadien I-IV</b>				
<b>Stadium</b>		<b>Primärtumor</b>	<b>Lymphknotenstatus</b>	<b>Fernmetastasen</b>
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1mic, T1	N1mi	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

### Rezeptorstatus

Es können biologisch distinkte Subtypen des Mammakarzinoms unterschieden werden [28], die unter anderem durch die Expression verschiedener Kern- und Oberflächenrezeptoren charakterisiert sind:

- Ca. 75 % der Mammakarzinome sind Hormonrezeptor (HR)-positiv [29, 30], d. h. die Tumorzellen exprimieren vermehrt Östrogen (ER)- und/oder Progesteron (PR)-Rezeptoren. Diese werden durch im Blut zirkulierende Hormone (Östrogen bzw. Progesteron) aktiviert und fördern so Proliferation und Überleben der Tumorzellen.
- Bei ca. 20 – 30 % der Patientinnen liegt ein sogenannter HER2-positiver Tumor vor [30], der z. B. aufgrund einer Amplifikation des entsprechenden Gens den HER2-Rezeptor (human epidermal growth factor receptor 2) überexprimiert. Auch die Überexpression von HER2 stimuliert über die Aktivierung mitogener Signalwege die Proliferation der Tumorzellen.
- Triple-negative Tumoren sind für beide Hormonrezeptoren (ER und PR) als auch HER2 negativ [9]. Diese Tumoren machen ca. 7 – 8 % der Fälle aus [30].

Tabelle 3-3: Molekulare Klassifikation (aus [9] bzw. [31])

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition	Anmerkungen
Luminal A		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER und PR positiv</li> <li>• HER2 negativ</li> <li>• Ki67 niedrig</li> </ul>	„luminal A-like“
Luminal B	HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER positiv und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>- PR negativ</li> <li>- Ki67 hoch</li> </ul> </li> </ul>	„luminal B-like“ HER2 negativ
	HER2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER positiv</li> <li>• HER2 überexprimiert oder amplifiziert</li> <li>• Ki67 niedrig oder hoch</li> </ul>	„luminal B-like“ HER2 positiv
HER-2 enriched		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 überexprimiert oder amplifiziert</li> <li>• ER und PR negativ</li> </ul>	
Basal like		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER und PR negativ</li> <li>• HER2 negativ</li> </ul>	weitgehende Überlappung mit dem triple-negativen Karzinom

ER = Östrogen-Rezeptor; PR = Progesteron-Rezeptor; HER2 = Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, Ki67 = nukläres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird

Die Expression von Ki67 dient als Proliferationsmarker, nach dem HR-positive, HER2-negative Tumoren in „luminal A-like“ oder „luminal B-like“ unterschieden werden können. Bisher fehlt für diesen Parameter jedoch noch eine international etablierte Standardisierung [9].

Der Krankheitsverlauf unterscheidet sich abhängig vom Rezeptorstatus des vorliegenden Tumors in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs sowie die Geschwindigkeit der Progression und das Auftreten von Metastasen [28, 31, 32]. Daher stellt der Rezeptorstatus einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar. Die Prognose ist für die Patientinnen mit dem Luminal-A-like-Typ besser als bei den Patientinnen mit Luminal-B-like-Typ, für erstere liegt das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 96 % [33]. Patientinnen mit triple-negativem metastasiertem Brustkrebs haben die schlechteste Prognose und ein medianes Überleben von unter einem Jahr [34].

Generell wird ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einer günstigeren Prognose assoziiert [35], wobei die Korrelation bei einem positiven Progesteronrezeptor-Status deutlicher ist als bei einem positiven Östrogenrezeptor-Status [36].

Die molekulare Identifikation des vorliegenden Subtyps ist darüber hinaus wichtig für die Therapieentscheidung [31], zum Beispiel:

- Eine gegen HER2 gerichtete Therapie wird bei Tumoren angewendet, bei denen HER2 überexprimiert ist.
- Bei positivem Hormonrezeptor-Status ist eine endokrine Therapie indiziert [20].
- Triple-negative Tumore weisen keine therapierrelevante Expression an Hormon- oder Wachstumsfaktorrezeptoren auf, daher ist bei diesen Tumoren eine adjuvante oder primäre Chemotherapie indiziert [9].

Fernmetastasen können vom Primärtumor abweichende Expressionsmuster aufweisen [15, 37-39]. Da der molekulare Subtyp Einfluss auf therapierrelevante Entscheidungsprozesse hat, ist daher bei Metastasierung ein „Restaging“ empfohlen [25]: „Zur effektiven Ausschöpfung gezielter Behandlungsoptionen ist die Untersuchung an Gewebeproben notwendig“ [15].

### **Zielpopulation**

Ribociclib kommt in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie zum Einsatz.

Patientinnen mit „lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs“ entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet sind unheilbar erkrankte Patientinnen [25]. Nach Auffassung des G-BA umfasst das Anwendungsgebiet damit Patientinnen, für die „keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht“ [40]. Die Situation dieser Patientinnen ist daher von der Situation von Patientinnen mit primärem operablen Brustkrebs klar zu unterscheiden [41].

Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus gehören entweder zum Luminal-A-like-Typ oder zum Luminal-B-like-Typ Subtyp HER2negativ (Tabelle 3-3). Für alle Patientinnen der Zielpopulation ist eine systemische antineoplastische Therapie indiziert [9, 20]. Eine endokrine Therapie ist bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten HR-positiven und HER2-negativem Mammakarzinom, die für das fortgeschrittene Stadium noch keine systemische Therapie erhalten haben, derzeit die Therapie der Wahl [9, 20, 42-46]. Eine direkte Kombination mit einer Chemotherapie (oder Chemotherapie alleine) ist in der Regel nicht empfohlen (s. auch Abschnitt 3.2.2). Eine Chemotherapie mit palliativer Zielsetzung ist nur bei aggressiven Krankheitsverläufen oder bei fortgeschrittener Metastasierung (Aufreten von klinischen Symptomen, „viszerale Krise“) empfohlen [20, 21, 42-44, 46, 47].

### 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.*

#### Therapeutischer Bedarf

Der lokal fortgeschrittene oder metastasierte HR-positive, HER2-negative Brustkrebs ist in der Regel unheilbar. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen beträgt das mittlere Gesamtüberleben bei Patientinnen mit Fernmetastasen nur rund 2 – 4 Jahre [21, 26, 27]. Zugleich ist Brustkrebs im späten Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung mit einer ausgeprägten Symptomlast sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (siehe 3.2.1).

Ziel der Behandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens und der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität [15, 22, 48, 49]. Therapie der Wahl bei der postmenopausalen Patientin ist die endokrine Therapie. Bei postmenopausalen Frauen werden in erster Linie Aromatasehemmer (ATC-Code L02BG [50] wie z. B. Letrozol), Antiöstrogene (ATC-Code L02BA [50] wie z. B. Fulvestrant oder Tamoxifen) eingesetzt [2]. Aromatasehemmer der dritten Generation werden als Erstlinientherapie empfohlen [20, 21, 44, 46]. In klinischen Studien wurden mit Aromatasehemmern progressionsfreie Zeiten von 8 – 16 Monaten erreicht [29, 51-56]. Das mediane Gesamtüberleben lag zwischen 37,2 und 47,7 Monaten [52-54]. Allerdings sprechen etwa 50 % der Patientinnen nicht oder nur schlecht auf die initiale endokrine Therapie an [57, 58]. Für diese Patienten ist ein frühzeitiger Therapiewechsel zu anderen Therapiestrategien notwendig (z. B. Kombinationstherapie Everolimus + Exemestan oder Chemotherapie). Auch die Patientinnen, die anfangs gut auf die Therapie reagieren, entwickeln im Verlauf der Behandlung nahezu ausnahmslos eine Resistenz [2, 57, 59, 60]. Damit ist die Anwendung endokriner Wirkstoffe sowohl durch primäre als auch durch erworbene Resistenz limitiert [61, 62]. Bei Progress der Erkrankung unter einer Substanz kann in der zweiten Therapielinie auf eine andere endokrine Therapie umgestellt werden [20, 42-46]. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen auf die Behandlung ansprechen, sinkt jedoch mit jeder neuen endokrinen Therapie (Tabelle 3-4) und die Dauer des Therapieerfolgs wird zunehmend kürzer [27].

Tabelle 3-4: Behandlungsdauer pro Therapielinie [27]

	<b>Palliativ Erstlinie</b>	<b>Palliativ Zweitlinie</b>	<b>Palliativ Drittlinie</b>	<b>Palliativ Viertlinie</b>	<b>Palliativ Fünftlinie</b>
<b>Anzahl Patientinnen*</b>	<b>373</b>	<b>201</b>	<b>124</b>	<b>70</b>	<b>36</b>
<b>Median (Monate)</b>	13,6	5,5	3,8	3,7	3,1
<b>95 % -KI</b>	[11,8; 15,9]	[4,6; 6,1]	[3,4; 4,8]	[2,7; 5,0]	[1,9; 4,5]
*Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom, die als erste palliative Behandlung eine Hormontherapie erhalten [27].					

Neben der endokrinen Monotherapie ist eine Kombinationstherapie mit Everolimus + Exemestan eine weitere Möglichkeit, die das progressionsfreie Überleben verlängern kann. Everolimus ist für die Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach einer Behandlung mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer zugelassen [63]. Dies stellte bis zur Einführung der CDK4/6-Inhibitoren neben einer Chemotherapie die einzige Therapieoption mit alternativem Wirkmechanismus dar. Everolimus und der erste zugelassene CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib führen zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, eine Verlängerung des Gesamtüberlebens ist bisher nicht belegt.

Nach Versagen der verschiedenen endokrinen Therapieoptionen (Mono- und Kombinationstherapie), bleibt in der Regel nur die Umstellung auf eine unspezifisch zytotoxische Chemotherapie [64], die aufgrund der schweren und teilweise nicht reversiblen Nebenwirkungen, wie Polyneuropathien [65] oder einer Knochenmarksuppression [66], mit einer deutlichen und nachhaltigen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht [67-69]. Eine Chemotherapie wird bei Resistenz auf eine endokrine Therapie, bei schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden in Erwägung gezogen. Als Erstlinientherapie wird eine Chemotherapie für den Großteil der Brustkrebs-Patientinnen nicht empfohlen [20, 42-46].

### Zusammenfassung

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach einem wirksamen und sicheren Medikament, das die Prognose von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs verbessern kann. Zentrale therapeutische Anliegen sind dabei die Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens, die Verbesserung bzw. die Vermeidung einer Verschlechterung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Hinauszögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie.

### Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ribociclib

Die Kombination von Ribociclib und einem Aromatasehemmer bewirkt die Blockade zweier Signalwege, die in der Zellproliferation eine entscheidende Rolle spielen. Während der Aromatasehemmer das endokrine Wachstumssignal unterbindet, bewirkt Ribociclib als selektiver Inhibitor der Cyklin-abhängige Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) einen Zellzyklusarrest [70, 71]. Dies ist insbesondere deshalb von hoher therapeutischer Bedeutung, da ein bekannter Resistenzmechanismus HR-positiver Brustkrebszellen eine Hochregulation des CDK4-Retinoblastom-Signalwegs ist, wodurch die Zellproliferation trotz endokriner Therapie weiter unkontrolliert fortschreitet [61]. Dementsprechend bewirkte Ribociclib + Letrozol in der klinischen Studie MONALEESA-2 bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (Subpopulation „Patientinnen ohne Lunge und/oder Lebermetastasen“), eine Verzögerung der Krankheitsprogression, eine Erhöhung der Remissionsraten sowie eine Hinauszögerung der Notwendigkeit einer Chemotherapie, ohne dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + Letrozol durch Nebenwirkungen signifikant beeinträchtigt wurde (siehe Modul 4). Damit steht mit Ribociclib eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die entscheidend dazu beitragen wird, den therapeutischen Bedarf bei der Behandlung dieser schweren Krebserkrankung zu decken.

### **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.*

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist der weltweit häufigste maligne Tumor bei Frauen [2] und in Deutschland für rund 32 % aller Krebsneuerkrankungen verantwortlich [3]. Derzeit wird in Deutschland bei rund 70.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt [3, 4]. Im Mittel erkrankt etwa jede achte Frau im Lauf ihres Lebens. Mit einem Anteil von ca. 17 % an der Krebssterblichkeit stellt das Mammakarzinom die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar [5]. Trotz der Fortschritte in der Therapie ist das 5-Jahres-Überleben für Frauen mit metastasierter Erkrankung mit ca. 25 % noch immer niedrig [16, 19].

Männer erkranken nur sehr selten an Brustkrebs, der Anteil an den Patienten beträgt unter 1 % (s. auch Abschnitt 3.2.1). Dementsprechend ist die folgende Darstellung auf weibliche Patientinnen beschränkt.

## Prävalenz

Als 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland sind für 2011 vom RKI 315.555 Personen angegeben (Tabelle 3-5) [72]. Bezogen auf die weibliche Bevölkerung von 2011 (41.098.000 [73]) ergibt dies eine Anzahl von 768 pro 100.000 Frauen.

Da die 5-Jahre-Überlebenszeit der Patientinnen mit Brustkrebs allgemein bei über 80 % liegt, ist diese Zahl für die Gesamtprävalenz der Erkrankung unterschätzt. Die 10-Jahresprävalenz für 2011 ist entsprechend mit 535.554 angegeben [74]. In dieser Population sind alle Patientinnen mit Brustkrebs unabhängig von ihrer Differenzialdiagnose enthalten, d. h. auch Patientinnen mit primärem Brustkrebs, die kurativ behandelt werden. Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs machen nur einen Bruchteil dieser Patientinnen aus. In Tabelle 3-5 ist die 5-Jahresprävalenz im Detail aufgeschlüsselt angegeben, da dies die Bezugsgröße ist, auf die sich in Abschnitt 3.2.4 bezogen wird.

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de, Anzahl Patientinnen [72])<sup>2</sup>

Altersgruppe	Kennzahl	Jahr				
		2007	2008	2009	2010	2011
0 - 44	5-Jahres-Prävalenz	24.878	24.944	25.105	24.853	24.368
45 - 54		49.938	52.971	55.764	57.817	59.078
55 - 64		63.076	66.656	70.217	72.621	74.182
65 - 74		72.557	78.333	83.500	86.538	87.295
≥ 75		63.524	65.482	67.457	68.949	70.632
	Summe 5-Jahres-Prävalenz	273.973	288.386	302.043	310.778	<b>315.555</b>

## Inzidenz

Durch eine bessere Diagnosestellung ist über den Zeitraum von 2007 bis 2011 die Anzahl der dokumentierten Neuerkrankungen gestiegen (Tabelle 3-5). Im Jahr 2012 wurden nach Angaben des RKI 69.550 Neuerkrankungsfälle dokumentiert [3]. Bezogen auf die weibliche Bevölkerung des Jahres 2012 (41.142.800) ergibt sich eine Inzidenzrate von 169 pro 100.000 [76].

Der Großteil der Patientinnen erkrankt in einem Alter zwischen 45 und 75 Jahren, im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von Mitte 60 [6, 9]. Es handelt sich überwiegend

<sup>2</sup> Eine erneute Datenbankabfrage am 31.07.2017 zeigt, dass die angegebenen Werte inzwischen um die Ergebnisse der Jahre 2012 und 2013 aktualisiert dargestellt sind [75]. In der Größenordnung ergab sich keine Änderung der 5-Jahresprävalenz (2013: 315.742 Patientinnen), so dass insgesamt eine Anpassung der Berechnung der Größe der Zielpopulation als nicht erforderlich erachtet wird.

um ältere Patientinnen, d. h. es gibt altersspezifische Unterschiede, die in Tabelle 3-6 dargestellt sind.

Tabelle 3-6: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland ([www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de)[77])

Altersgruppe	Jahr				
	2008	2009	2010	2011	2012
0 - 4	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
5 - 9	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
10 - 14	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15 - 19	< 5	< 5	8	< 5	< 5
20 - 24	35	29	37	47	43
25 - 29	210	238	233	254	272
30 - 34	622	669	636	741	748
35 - 39	1.645	1.631	1.535	1.433	1.399
40 - 44	3.914	3.950	3.750	3.622	3.583
45 - 49	6.178	6.183	6.080	6.189	6.174
50 - 54	7.318	7.618	7.530	7.657	7.915
55 - 59	8.363	8.185	7.864	7.212	7.144
60 - 64	9.073	8.691	8.277	8.436	8.457
65 - 69	12.759	11.750	9.927	8.698	8.040
70 - 74	8.390	8.521	8.454	8.525	8.204
75 - 79	6.015	6.283	6.268	6.765	7.216
80 - 84	5.380	5.248	5.056	5.027	4.897
85	5.235	5.461	5.610	5.578	5.454

*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 verbesserten Therapie- und Vorsorgeoptionen, die in den letzten Jahrzehnten eingeführt worden sind, haben die Überlebenschancen von Brustkrebspatientinnen insgesamt vergrößert [1, 9]. Vorwiegend im frühen Stadium der Erkrankung gibt es mehr Patientinnen, für eine Heilung möglich ist [23]. Die Mortalitätsraten sind von 1998 – 2012 kontinuierlich leicht gesunken (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Mortalitätsraten (rohe Raten) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland ([www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de) [78])

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<b>Brustdrüse (C50)</b>	28,8	28,5	28,3	27,5	27,6	26,5	26,8	26,2	25,5	24,3	24,6	24,0	24,0	24,5

Seit 2009 ist die Anzahl der Neuerkrankungsraten leichtrückläufig (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Inzidenzraten (rohe Raten) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland ([www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de), Raten pro 100.000 [79])

Diagnose	Jahr				
	2008	2009	2010	2011	2012
Krebs der Brustdrüse (ICD-10 C50)	179,4	178,4	171,1	170,8	169,1

Für eine grundsätzliche Steigerung oder Senkung der Inzidenzrate in naher Zukunft gibt es keine Anhaltspunkte<sup>3</sup>, mit einer weiteren Steigerung der Diagnoserate ist ebenfalls nicht zu rechnen. Insgesamt wird für die Jahre von 2018 – 2022 eine gleichbleibende Inzidenzrate von ca. 170 pro 100.000 Frauen angenommen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-9: Änderung der inzidenten Fälle bei zunehmender Bevölkerung und gleichbleibender Inzidenzrate

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Weibliche Bevölkerung</b>	41.615.000	41.652.000	41.671.000	41.669.000	41.668.000
<b>Neuerkrankungen Brustkrebs</b>	70.746	70.808	70.841	70.837	70.836

Das Statistische Bundesamt erstellt für die Bevölkerungsvorausberechnung verschiedene Modelle mit unterschiedlichen Annahmen (z. B. für Geburtenrate oder Zuwanderung). Für die Schätzung der Inzidenz des Mammakarzinoms in den nächsten 5 Jahren (Tabelle 3-9) wurde die Schätzung mit dem höchsten Bevölkerungsstand (Variante 8) herangezogen [81], da die Prävalenz und Inzidenz des Brustkrebs bei älteren Patientinnen höher ist und durch die Altersverschiebung der Bevölkerung eher mit einer relativen Zunahme der Patientenzahl zu rechnen ist. Das RKI prognostiziert für das Jahr 2016 nur 65.500 Fälle, also einen niedrigeren Wert [3].

Mit einer ähnlichen Entwicklung wie für die Inzidenz ist in Bezug auf die 5-Jahres-Prävalenz zu rechnen (Tabelle 3-10).

<sup>3</sup> Eine Aktualisierung der Datenbankabfrage vom 31.07.2017 ergab für die Jahre 2011 – 2013 Inzidenzraten von 170,6 bis 174,0 pro 100.000 Frauen [80]. Die Werte befinden sich innerhalb des Wertebereiches, der in den letzten Jahren beobachtet wurde.

Genannte Faktoren wie z.B. bessere Therapie oder bessere Früherkennung könnten sich zwar langfristig auf die Prävalenz des Mammakarzinoms auswirken (Senkung durch weniger Todesfälle, Steigerung durch Behandlungsoptimierung), wie genau sich dieser Einfluss auswirkt, ist jedoch als unklar einzustufen. Die 5-Jahres-Prävalenz ist über die letzten Jahre trotz leichtem Anstieg, relativ konstant geblieben (Tabelle 3-5 [72]). Von den therapeutischen Verbesserungen der letzten Jahrzehnte profitieren in erster Linie Patientinnen in den frühen Stadien der Erkrankung [23] und Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs [82]. Dementsprechend wird sich die Prävalenz in den kommenden 5 Jahren nicht maßgeblich ändern und auf die Größe der Zielpopulation von Ribociclib auswirken. Entsprechend wurde von einer gleichbleibenden Prävalenz von 786 pro 100.000 Frauen bei zunehmender Bevölkerung ausgegangen.

Tabelle 3-10: Änderung der 5-Jahres-Prävalenz bei zunehmender Bevölkerung und gleichbleibendem Anteil betroffener Patientinnen

	2018	2019	2020	2021	2022
<b>Weibliche Bevölkerung</b>	41.615.000	41.652.000	41.671.000	41.669.000	41.668.000
<b>5-Jahres-Prävalenz Brustkrebs</b>	319.603	319.887	320.033	320.018	320.010

Die Angaben in Tabelle 3-10 sind eine Schätzung, der zugrunde liegt, dass sich die Mortalitätsrate nicht ändert. Die Annahme basiert auf der Beobachtung, dass in den Jahren 2007 – 2011 keine Abnahme der Mortalitätsrate mehr beobachtet werden konnte. Nach diesem Zeitraum sind weder im Bereich der Vorsorgeuntersuchungen neue Vorschriften oder Verfahren eingeführt worden, noch ist das Therapiespektrum wesentlich erweitert worden. Mit den neuen CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib besteht nun die Hoffnung, dass die Mortalitätsrate auch bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs sinkt, was sich im Folgenden auch auf die Prävalenz auswirken könnte.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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](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 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ribociclib	11.205– 31.155	9.648 – 26.824

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.*

### Charakterisierung der Zielpopulation

Ribociclib ist in Kombination mit Letrozol zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrin-basierte Therapie zugelassen.

Gemäß dieser Zulassungsindikation kann die Zahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Ribociclib anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten in Tabelle 3-12 näher eingegrenzt werden. Ausgehend von der Gesamtzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland erfolgt die Berechnung dabei schrittweise unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien:

- Anteil der Patientinnen im Krankheitsstadium III, die nicht mehr kurativ behandelt werden können, und Stadium IV (metastasiert)
- Anteil der Patientinnen mit HR+/HER2- Rezeptorstatus
- Anteil der Patientinnen in der Postmenopause

Tabelle 3-12 gibt einen Überblick über die geschätzten Patientenanteile, die die Charakteristika aufweisen, die die Zielpopulation von Ribociclib ausmacht.

Tabelle 3-12: Übersicht über die Patientencharakteristika (Anteile der Patienten)

Charakteristikum	Beschreibung		Anteil der Population
Krankheitsstadium	Inzidente Fälle (De-novo- Erkrankungen)	Metastasiert	ca. 7 %
		Lokal fortgeschritten (palliative Behandlung, Stadium III)	ca. 4 %
	Progression	Lokal fortgeschritten oder metastasiert	ca. 15 – 20 %
Rezeptorstatus	HR-positiver HER2-negatives Mammakarzinom		ca. 68 %

Postmenopause	Patienten > 55 Jahre	ca. 72 %
---------------	----------------------	----------

Quellen und Begründungen der in Tabelle 3-12 angegebenen prozentualen Anteile der Population werden im Folgenden im Detail erläutert.

### **Krankheitsstadium**

In den Auswertungen der Krebsregister der Länder Baden-Württemberg und Schleswig-Holstein sind die Stadienverteilungen (nach UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen angegeben. Die Werte (Tabelle 3-13) der beiden Bundesländer sind in guter Übereinstimmung, ein wesentlicher Unterschied besteht nur in den Anteilen der Patientinnen in Stadium 0 und I. Da diese Patientinnen nicht Teil der Zielpopulation sind, wird dadurch die Schätzung der Patientenzahlen nicht beeinträchtigt. Die gleichen Verteilungen der Stadien werden auch für Gesamtdeutschland angenommen.

Tabelle 3-13: Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen im Berichtsjahr 2010/2011 (Krebsregister Baden-Württemberg [18]) bzw. 2009-2011 (Krebsregister Schleswig-Holstein [17])

Stadium	Baden-Württemberg		Schleswig-Holstein	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Stadium 0	581	5,8 %	10	0,4 %
Stadium I	3.926	39,3 %	1.023	44,3 %
Stadium II	3.582	35,9 %	801	34,7 %
Stadium III	1.218	12,2 %	311	13,5 %
Stadium IV	680	6,8 %	165	7,1 %
Insgesamt	9.987	100,00 %	2.310 <sup>a</sup>	100,0 %

<sup>a</sup>553 ohne Angabe des Stadiums

Entsprechend der Daten des Krebsregisters Baden-Württemberg befinden sich bei Diagnose 19 % der Mammakarzinome bereits im Stadium III-IV, in Schleswig-Holstein 20,6 %. Insgesamt wird daher die Annahme getroffen, dass sich ca. 20 % der Brustkrebspatientinnen in Deutschland bei Diagnose in einem Stadium III oder Stadium IV befinden. Davon sind ca. 7 % in Stadium IV und 13 % in Stadium III der Erkrankung.

Alle Patientinnen in Stadium IV haben *per definitionem* bereits Fernmetastasen (s. 3.2.1) und sind damit Teil der Zielpopulation von Ribociclib.

Patientinnen in Stadium III gehören nur zum Teil zur Zielpopulation von Ribociclib. Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom, bei denen der Tumor noch operabel ist, gehören nicht zur Zielpopulation von Ribociclib [1], sondern lediglich Patientinnen in Stadium III, für die keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung mehr besteht [40]. Eine nach therapeutischer Zielsetzung differenzierte Betrachtung der Patientinnen in Stadium III ist in

den Registerdaten nicht abgebildet. Zudem finden sich auch keine Daten für den Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs der Stadien IIIA, IIIB oder IIIC, wobei letztere näherungsweise zur Ableitung der Größe der Patientenpopulation herangezogen werden könnten. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie findet sich der Hinweis, dass lokale/lokoregionale Rezidive überwiegend mit kurativer Zielsetzung (50 – 70 %) und nur ca. 30 % mit palliativer Zielsetzung therapiert werden [20]. Es wird dementsprechend angenommen, dass sich insgesamt ca. 4 %<sup>4</sup> der neu erkrankten Brustkrebspatientinnen im Stadium III befinden und nicht kurativ behandelt werden.

Für die Patientinnen, die nicht *de novo* erkranken, sondern nach adjuvanter Behandlung ein nicht kurativ behandelbares Stadium erreichen, gehen Literaturangaben von einem Anteil dieser Patientinnen von bis zu 30 % aus, für diesen Wert gibt es jedoch keine ausreichenden Informationen über die zugrundeliegenden Daten [22, 83-85]. 16 % der Patientinnen, die von 1978 – 2003 im Tumorregister München beobachtet wurden, entwickelten nach M0-Diagnose im Laufe von 5 Jahren Fernmetastasen [23]. Auswertungen von 2016 geben für diese Patientinnen einen Wert von 11,4 % an, der jedoch nach eigenen Angaben aufgrund von Untererfassung unterschätzt ist [86]. Darüber hinaus ist an dieser Stelle die Beschränkung auf eine Zeitspanne von 5 Jahren nicht adäquat, nach 15 Jahren liegt der entsprechende Anteil bei 20 %. Folglich wird eine Spanne von 15 – 20 % angenommen, die den Anteil der Patientinnen realistisch erfasst, aber mit Unsicherheiten behaftet ist.

Limitationen: Die Metastasierungsraten bei Diagnose wurden den Angaben zweier nationaler Krebsregister entnommen. Die Angaben sind nicht nach molekularem Subtyp des Mammakarzinoms differenziert. Das Tumorregister München gibt den Anteil der Patientinnen für den Luminal-A-like-Subtyp mit 2,7 % an, bei den HER2-negativen Patientinnen des Luminal-B-like-Subtyps sind es 7,2 % [87]. Insgesamt könnte die Annahme von 7 % für die konkrete Zielpopulation von Ribociclib damit leicht überschätzt sein. Des Weiteren gibt es für die Patientinnen ohne nachgewiesene Fernmetastasen, die nicht mehr kurativ behandelt werden, keine belastbaren Daten. Für die Patientinnen, die nach der Adjuvanz ein fortgeschrittenes Stadium erreichen, ist die Datenlage ebenfalls unsicher. Die genannten Limitationen führen in der Gesamtschau wahrscheinlich eher zu einer Über- als Unterschätzung der Patientenzahl.

### **Rezeptorstatus**

Im Tumorregister München ist der Rezeptorstatus von 42.290 Patientinnen dokumentiert worden [30]. Der überwiegende Teil der Patientinnen (86,7 %) hat einen HR-positiven Tumor. 75 % der Patientinnen haben einen Tumor, der HER2-negativ ist (s. Tabelle 3-14). Bei 67,8 % der Patientinnen ist der Tumor sowohl HR+ als auch HER2-, was der Zielpopulation von Ribociclib entspricht (s. Tabelle 3-14, fett gedruckt).

---

<sup>4</sup> 30 % von 12,2 % (Register Baden-Württemberg) entsprechen 3,66 %, 30 % von 13,5 % (Register Schleswig-Holstein) entsprechen 4,05 %.

Tabelle 3-14: HER-2/neu und Hormonrezeptorstatus (nach [30])

HER 2		Hormonrezeptor		Summe
		positiv	negativ	
0	HER2-negativ	<b>12.639</b>	1.745	14.384
1		<b>16.438</b>	1.428	17.866
2		3.999	605	4.604
3		4.064	1.944	6.008
<b>Summe</b>		37.140	5.722	42.862

Bei 0 und 1 liegt ein negatives Testergebnis vor (keine nachweisbare oder geringe Expression von HER2), bei 2 ist das Testergebnis unklar und bei 3 ist die Expression nachgewiesen.

### Postmenopause

Das mittlere Menopausenalter liegt in Mitteleuropa bei 51 Jahren [88]. Statistisch gesehen findet das Klimakterium zwischen 45 und 65 Jahren statt [88]. Das Alter der Frauen in der Postmenopause kann interindividuell schwanken. Insgesamt ist eine Grenze von 55 Jahren für die Schätzung der Größe der Zielpopulation plausibel.

In den deutschen Krebsregistern ist das Alter bei Diagnose dokumentiert. Demnach sind ungefähr 72 % der Patientinnen über 55 Jahre alt (Tabelle 3-6).

### Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Ribociclib

Tabelle 3-15: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation (Grundlage 5-Jahres-Prävalenz und Inzidenz)

	Bezugsgröße		Rezeptorstatus	Menopausenstatus	
	Inzidenz	Inzidente Fälle in lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Stadium			
A	69.550	11 % 7.651	Anteil mit HR+/HER2- 67,8 % 5.187	Postmenopause 72 % 3.735	
	5-Jahres-Prävalenz	Bei Initialdiagnose (noch) <b>nicht</b> in der Zielpopulation, weniger schweres Krankheitsstadium	Progression	Anteil mit HR+/HER2- Postmenopause	
B	315.555	ca. 89 % 280.844	15 – 20 % 42.127 – 56.169	67,8 % 28.562 – 38.083	72 % 20.565 – 27.420

Alle Patientinnen, die *de novo* erkranken und entsprechend Rezeptorstatus, Menopausenstatus und Krankheitsschwere der Zielpopulation entsprechen, sind grundsätzlich für eine Therapie mit Ribociclib/Letrozol geeignet. Diese Patientinnen definieren somit die absolute Untergrenze der Patientinnen der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation ist somit auf einen Wert > 3.735 Patientinnen festzulegen. Die wahre Größe der Zielpopulation liegt

deutlich höher, da schätzungsweise nur ein Teil der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs *de novo* erkrankt. Unter der Annahme, dass die *de novo* erkrankten Patientinnen ca. ein Drittel der Patientenpopulation ausmachen [29, 89, 90], würde die Zielpopulation 11.205 Patientinnen umfassen. Dieser Wert wird als realistische Untergrenze der Zielpopulation festgelegt.

Nach Schätzungen, die in sich auf Auswertungen des Tumorregisters München beziehen, entwickeln ca. 15 – 20 % der Patientinnen im frühen Stadium im weiteren Therapieverlauf Metastasen (s. o. unter „Krankheitsstadium“). Auf Basis dieser Annahmen wäre die Obergrenze der Zielpopulation auf eine Größe von ca. 31.155 Patientinnen festzulegen. Dieser Wert berücksichtigt sowohl die 3.735 Fälle, die sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium befinden (Tabelle 3-15, Zeile A), als auch die Obergrenze der Patientinnen, die im Verlauf der Erkrankung in ein solches Stadium übergehen (Tabelle 3-15, Zeile B). Die Aussagesicherheit dieser Schätzung ist jedoch niedrig. Darüber hinaus führt die Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz als Bezugsgröße zu einer weiteren Ungenauigkeit (s. folgender Abschnitt „Limitationen“).

Limitationen: Die 5-Jahres-Prävalenz berücksichtigt die zum betrachteten Zeitpunkt lebenden Personen, die innerhalb der fünf vorhergegangenen Jahre erkrankt sind. Somit sind in dieser Bezugsgröße Patientinnen enthalten, die bereits mehrere Therapielinien erhalten haben und für eine initiale endokrin basierte Therapie nicht mehr in Frage kommen. Dementsprechend ist die Obergrenze überschätzt. Theoretisch könnte eine Verwendung der 5-Jahres-Prävalenz auch zu einer Unterschätzung führen, da nicht auszuschließen ist, dass Patientinnen der Zielpopulation auch länger als 5 Jahre überleben können. Im Tumorregister München liegt der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen, die nach 5 Jahren noch leben, bei ca. 25 % [86]. Es ist jedoch nicht davon auszugehen, dass diese Patientinnen noch für eine initiale endokrin-basierte Behandlung in Frage kommen. In der Gesamtschau handelt es sich daher eher um eine Über- als eine Unterschätzung.

### Anteil der GKV-Versicherten

2015 waren 70.728.000 Bundesbürger in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [91]. Bezieht man das auf einen Bevölkerungsstand von 82.175.700 (Stand Dezember 2015) [92], ergibt sich ein Prozentsatz von 86,1 %.

Tabelle 3-16: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation (GKV-Population)

Größe der Zielpopulation	Zielpopulation GKV-Population (86,1 %)
11.205 – 31.155	9.648 – 26.824

Die vom G-BA im Rahmen der Bewertung von Palbociclib bestimmte Zielpopulation von 7.180 – 34.790 Patientinnen [93] schließt die von Novartis ermittelte Spanne vollständig ein. Von der Größenordnung sind die Schätzungen vergleichbar. Nach eigenen Angaben des G-BA ist die Obergrenze der im Beschluss dargestellten Zielpopulation überschätzt [94].

Entsprechend stimmt die ermittelte Größe der Zielpopulation mit den Angaben des G-BA sehr gut überein.

### **Zusammenfassung**

Die Zielpopulation von Ribociclib gemäß dem aktuell zugelassenen Anwendungsgebiet liegt in einem Bereich zwischen 11.205 und 31.155 Patientinnen. Auf GKV-Ebene heruntergerechnet entspricht dies 9.648 – 26.824 Patientinnen.

#### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Ribociclib (in Kombination mit Letrozol)	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Beträchtlich	9.648 – 26.824

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Größe der GKV-Zielpopulation auf Basis der deutschen Krebsregisterdaten auf 9.648 – 26.824 Patientinnen geschätzt [4, 17, 18], diese Schätzung stimmt mit der vom G-BA ermittelten GKV-Zielpopulation von 7.180 – 34.790 Patientinnen gut überein.

Alle Patientinnen der Zielpopulation leiden an einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs und kommen für eine initiale endokrine Therapie in Frage. Alle Frauen, die in diesem Stadium von einer alleinigen endokrinen Therapie profitieren, profitieren durch die zusätzliche Behandlung mit Ribociclib.

#### **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.*

Die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern (z. B. „metastatic breast cancer“ und „review“) in der Datenbank Medline (über „PubMed“) sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert (Zeitraum November 2016 bis Juni 2017). Die Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation und zum therapeutischen Bedarf wurden folgenden öffentlichen und allgemein anerkannten Quellen entnommen:

- Leitlinien und gleichwertige Empfehlungen [9, 20, 21, 42-46]
- Robert-Koch-Institut (RKI, [www.rki.de](http://www.rki.de))
- Statistisches Bundesamt ([www.destatis.de](http://www.destatis.de))
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de))

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten erfolgte zusätzlich eine Recherche über das Internet auf den Seiten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., der Krebsregister der Länder und der Deutschen Krebsgesellschaft (Suchzeitraum November 2016 bis Juni 2017). Zu diesem Zweck wurde in der Suchmaske des Online-Portals des ZfKD die ICD C50 (Bösartige Neubildungen der Brustdrüse) gewählt und auf weibliche Patienten beschränkt. Für die verschiedenen Daten (Inzidenz, Prävalenz) wurde die jeweils interessierende Maßzahl, z. B. 5-Jahresprävalenz, rohe Rate gewählt. Am 31.07.2017 wurde die Aktualität der Daten durch eine erneute Datenbankabfrage überprüft.

Zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 wurden die Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten sowie der PKV-Versicherten aus dem Jahr 2015 des Bundesministerium für Gesundheit verwendet [91].

### 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. Possinger K, Regierer AC (2012): Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M: Harrisons; Innere Medizin. ABW Wissenschaftsverlag; 807-17.
2. Ali S, Coombes RC (2002): Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. Nature Reviews Cancer; 2(2):101-12.
3. Robert Koch Institut (RKI) (2015): Krebs in Deutschland 2011/2012. [Zugriff: 03.11.2016]. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile).
4. Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2015): Krebs gesamt C00-97. [Zugriff: 03.11.2016]. URL: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/kid\\_2015\\_c00\\_97\\_krebs\\_gesamt.pdf;jsessionid=631ADE7EF1A8CB99AC711A6920B68366.2\\_cid390?blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c00_97_krebs_gesamt.pdf;jsessionid=631ADE7EF1A8CB99AC711A6920B68366.2_cid390?blob=publicationFile).
5. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2016): Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen, Sterbefälle weiblich 2014. [Zugriff: 03.11.2016]. URL: <http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html>.
6. Regierer AC, Possinger K (2012): Mammakarzinom. In: Possinger K, Regierer AC: Facharzt Hämatologie Onkologie. München: Elsevier; 723-62.
7. American Cancer Society (2016): Breast Cancer Facts & Figures 2015 - 2016. [Zugriff: 02.11.2016]. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf>.
8. Novartis Pharma GmbH (2017): KISQALI®; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2017): Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. [Zugriff: 08.08.2017]. URL: <http://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
10. American Cancer Society (2016): Cancer Facts & Figures 2016. [Zugriff: 02.11.2016]. URL: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>.
11. Jordan VC (2004): Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. Cancer Cell; 5(3):207-13.
12. Peart O (2017): Metastatic Breast Cancer. Radiologic Technology; 88(5):519M-39M.
13. Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J (2017): The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. Oncotarget; 8(16):26368-79.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib.

- [Zugriff: 25.04.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017\\_04\\_11\\_Wortprotokoll\\_Palbociclib\\_D-264.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL):Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation). [Zugriff: 19.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4358/2017-04-20\\_DMP-A-RL\\_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4358/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_TrG.pdf).
  16. National Cancer Institute (NCI) (2016): SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2013, Breast. [Zugriff: 22.03.2017]. URL: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/results\\_merged/sect\\_04\\_breast.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/sect_04_breast.pdf).
  17. Institut für Krebsepidemiologie e.V. (2014): Krebs in Schleswig-Holstein. [Zugriff: 04.11.2016]. URL: [http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2014\\_web.pdf](http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf).
  18. Epidemiologisches Krebsregister (EKR) Krebsregister Baden-Württemberg (2015): Krebs in Baden-Württemberg; Jahresbericht 2010/2011. [Zugriff: 04.11.2016]. URL: [http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publicationen/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2010\\_2011.pdf](http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publicationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2010_2011.pdf).
  19. Beck JT (2015): Potential role for mammalian target of rapamycin inhibitors as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *OncoTargets and Therapy*; 8:3629-38.
  20. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. [Zugriff: 18.07.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_1\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07-abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_1_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07-abgelaufen.pdf).
  21. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. (2014): ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Breast*; 23(5):489-502.
  22. Kaklamani VG (2016): Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The Oncologist*; 21(8):922-30.
  23. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. (2011): 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*; 128(3):795-805.
  24. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J (2016): Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*; 76(10):1065-73.
  25. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. (2017): 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*; 28(1):16-33.
  26. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA (2005): Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *The Oncologist*; 10(9):665-85.
  27. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie [VERTRAULICH].

28. Winer EP (2005): Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*; 23(8):1609-10.
29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. (2016): Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 375(18):1738-48.
30. Tumorregister München (2017): Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild. [Zugriff: 11.05.2017]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_02\\_20170330\\_krank.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20170330_krank.pdf).
31. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. (2011): 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*; 22(8):1736-47.
32. Molnar IA, Molnar BA, Vizkeleti L, Fekete K, Tamas J, Deak P, et al. (2017): Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*; 470(3):275-83.
33. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J (2016): Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_18\\_20160301\\_subtypenSurv.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenSurv.pdf).
34. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA (2015): Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*; 121(1):8-16.
35. Wu Q, Li J, Sun S, Zhu S, Chen C, Wu J, et al. (2017): Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget*; 8(2):2361-71.
36. Regierer AC, Possinger K (2005): Prognostische Faktoren bei Primärdiagnose eines Mammakarzinoms. [Zugriff: 07.02.2017]. URL: <http://www.onkodin.de/e2/e32345/e32557/>.
37. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. (2010): Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Research*; 12(6):R92.
38. Macfarlane R, Seal M, Speers C, Woods R, Masoudi H, Aparicio S, et al. (2012): Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *The Oncologist*; 17(2):172-8.
39. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. (2009): Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Research*; 29(5):1557-62.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-114 [VERTRAULICH].
41. lebensmut e. V. (2012): Ungekürztes Interview mit Frau Professor Nadia Harbeck vom November 2012. [Zugriff: 22.03.2017]. URL: [http://www.lebensmut.org/wp-content/uploads/2014/01/Interview\\_Metastasierter-Brustkrebs\\_Harbeck\\_Nov\\_2012.pdf](http://www.lebensmut.org/wp-content/uploads/2014/01/Interview_Metastasierter-Brustkrebs_Harbeck_Nov_2012.pdf).
42. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2017): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem

- Brustkrebs; Alle aktuellen Empfehlungen 2017. [Zugriff: 08.03.2017]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO\\_deutsch/PDF\\_Gesamtdatei\\_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen\\_2017.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2017-03/AGO_deutsch/PDF_Gesamtdatei_deutsch/Alle%20aktuellen%20Empfehlungen_2017.pdf).
43. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2016): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. [Zugriff: 07.11.2016]. URL: [http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2016.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/Maerz2016/de/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2016.pdf).
  44. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 2.2017.
  45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2009 (Update 2014)): Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. [Zugriff: 12.12.2016]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-975683850181>.
  46. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. (2016): Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology*; 34(25):3069-103.
  47. European Medicines Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report (EPAR); IBRANCE International non-proprietary name: palbociclib; Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000. [Zugriff: 13.02.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003853/WC500217198.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf).
  48. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P (2005): Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*; 104(8):1742-50.
  49. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD (2013): Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*; 142(3):603-9.
  50. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. [Zugriff: 21.03.2017]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>.
  51. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. (2000): 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*; 18(22):3748-57.
  52. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. (2012): Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *The New England Journal of Medicine*; 367(5):435-44.
  53. Bergh J, Jonsson PE, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattstrom D, et al. (2012): 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*; 30(16):1919-25.
54. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. (2008): 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*; 26(30):4883-90.
  55. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. (2000): Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *Journal of Clinical Oncology*; 18(22):3758-67.
  56. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. (2003): 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*; 21(11):2101-9.
  57. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. (2005): Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*; 12(4):721-47.
  58. Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES (2010): Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene*; 29(28):4018-32.
  59. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. (2013): A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treatment Reviews*; 39(5):457-65.
  60. O'Sullivan CC (2015): Overcoming Endocrine Resistance in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer-The Emerging Role of CDK4/6 Inhibitors. *International Journal of Cancer and Clinical Research*; 2(4)
  61. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL (2017): HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Current Cancer Drug Targets*; Mar 30(17):1-13.
  62. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M (2008): Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Research and Treatment*; 108(3):307-17.
  63. Novartis Pharma GmbH (2009): Afinitor®; Fachinformation. Stand: Mai 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  64. Gonzalez A, Lluch A, Aba E, Albanell J, Anton A, Alvarez I, et al. (2017): A definition for aggressive disease in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer: an expert consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clinical & Translational Oncology*; 19(5):616-24.
  65. Fontes F, Pereira S, Castro-Lopes JM, Lunet N (2016): A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *Breast*; 29:31-8.
  66. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. (2016): Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clinical Cancer Research*; 22(8):2000-8.

67. Galalae RM, Michel J, Siebmann JU, Kuchler T, Eilf K, Kimmig B (2005): Significant negative impact of adjuvant chemotherapy on health-related quality of life (HR-QoL) in women with breast cancer treated by conserving surgery and postoperative 3-D radiotherapy. A prospective measurement. *Strahlentherapie und Onkologie*; 181(10):645-51.
68. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G (2014): The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*; 14(6):929-40.
69. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP (2001): Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*; (30):135-42.
70. Johnson N, Shapiro GI (2010): Cyclin-dependent kinases (cdks) and the DNA damage response: rationale for cdk inhibitor-chemotherapy combinations as an anticancer strategy for solid tumors. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*; 14(11):1199-212.
71. Shapiro GI (2006): Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*; 24(11):1770-83.
72. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2016): 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland; Datenstand 17.12.2015. [Zugriff: 03.11.2016]. URL: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de).
73. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2017): Bevölkerungsstand 2011. [Zugriff: 21.03.2017]. URL: [http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
74. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2017): Datenbankabfrage vom 21.06.2017: C50 (Brustdrüse), weiblich, 2011, 10-Jahresprävalenz; Datenstand: 03.11.2016. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: <http://www.krebsdaten.de>.
75. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2017): Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland 2011 - 2013; Datenstand: 03.11.2016. [Zugriff: 31.07.2017]. URL: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de).
76. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2016): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 03.11.2016]. URL: [http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
77. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2016): Inzidenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland, Fallzahlen; Datenstand 17.12.2015. [Zugriff: 04.11.2016]. URL: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de).
78. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2016): Mortalitätsraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland; Datenstand 17.12.2015. [Zugriff: 04.11.2016]. URL: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de).
79. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2016): Inzidenzraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland, rohe Raten; Datenstand 17.12.2015. [Zugriff: 04.11.2016]. URL: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de).
80. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2017): Inzidenzrate Brustkrebs 2011 - 2013; Datenstand 03.11.2016. [Zugriff: 31.07.2017]. URL: [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de).
81. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2016): Vorausberechneter Bevölkerungsstand (Variante 8, höchster Stand): Deutschland, Stichtag, Varianten der

- Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. [Zugriff: 01.12.2016]. URL: [http://www-genesis.destatis.de/genesis/online.jsessionid=968DCBECB37E6792A8964FE0E0DC2DDB.tomcat\\_GO\\_1\\_3?operation=previous&levelindex=2&levelid=1480580636692&step=2](http://www-genesis.destatis.de/genesis/online.jsessionid=968DCBECB37E6792A8964FE0E0DC2DDB.tomcat_GO_1_3?operation=previous&levelindex=2&levelid=1480580636692&step=2).
82. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. (2014): Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. Springerplus; 3:535.
  83. O'Shaughnessy J (2005): Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. The Oncologist; 10 Suppl 3:20-9.
  84. Brufsky AM (2015): Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. Clinical Medicine Insights Oncology; 9:137-47.
  85. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS (2011): Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. Health and Quality of Life Outcomes; 9:46.
  86. Tumorregister München (2016): ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf).
  87. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J (2016): Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. [Zugriff: 21.06.2017]. URL: [http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_18\\_20160301\\_subtypenM1.pdf](http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_18_20160301_subtypenM1.pdf).
  88. Krüssel J-S (2008): Klimakterium und Postmenopause. [Zugriff: 23.11.2016]. URL: [http://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/unikid\\_id459/Daten/vorlesung\\_klimakterium\\_und\\_postmenopause.pdf](http://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/unikid_id459/Daten/vorlesung_klimakterium_und_postmenopause.pdf).
  89. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. (2016): Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine; 375(20):1925-36.
  90. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. (2017): Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. Breast; 34:122-30.
  91. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2016): Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln 2015. [Zugriff: 08.11.2016]. URL: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juni\\_2016.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf).
  92. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2016): Bevölkerungsstand 2015. [Zugriff: 08.11.2016]. URL: [http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
  93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V – Palbociclib. [Zugriff: 22.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf).
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib [Zugriff: 22.05.2017]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf).

### 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 3-18 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 3.1). 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 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Be- handlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 3 Filmtabletten an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage- Zyklus (in Zyklen)	13	21
In Kombination mit einem Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan				
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Be- handlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind				
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
<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>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-18 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ribociclib [1] in Kombination einem Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan), sowie von Letrozol [2], Anastrozol [3, 4] und Tamoxifen [5, 6] aus. Letztere wurden als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien vom G-BA für die vorliegende Nutzenbewertung festgelegt [7]. Für detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie s. Abschnitt 3.1. Die Angaben beziehen sich auf die Empfehlung für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven HER2-negativen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. Der Behandlungsmodus wurde sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Ribociclib (Kisqali®) als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie der jeweiligen Fachinformation entnommen [1-3, 5, 8-10].

Bei allen dargestellten Therapieoptionen wird rechnerisch von einer Dauertherapie ausgegangen. Für keines der gelisteten Arzneimittel ist eine maximale Therapiedauer in der Fachinformation angegeben [1-3, 5, 8-10], daher wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen. Die Dauer der Therapie kann individuell unterschiedlich sein, die Therapie erfolgt in der Regel bis zum Progress und kann bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen unterbrochen oder beendet werden. Somit kann die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres bei einzelnen Patientinnen kürzer ausfallen. Dies ist abhängig vom individuellen Therapieschema und Therapiepausen, die bei der hier standardisierten Kostendarstellung nicht berücksichtigt werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 3 Filmtabletten an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus (in Zyklen)	273
In Kombination mit einem Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan			
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind			
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit,</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<p>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.</p> <p>Die jeweiligen Behandlungstage pro Patientin und Jahr ergeben sich aus der Multiplikation der Anzahl der Behandlungen pro Patientin und pro Jahr mit der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen.</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-20: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	273	3x täglich 200 mg an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus	163.800 mg (819 Filmtabletten) DDD: n.n.v.
In Kombination mit einem Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan				
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem	365	1x täglich 1 mg	365 mg 365 DDD DDD: 1 mg O

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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)
	oder metastasierten Brustkrebs			
Letrozol (z.B. Letrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	365	1x täglich 2,5 mg	912,5 mg 365 DDD DDD: 2,5 mg O
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	365	1x täglich 25 mg	9.125 mg 365 DDD DDD: 25 mg O
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	365	1x täglich 2,5 mg	912,5 mg 365 DDD DDD: 2,5 mg O
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	365	1x täglich 1 mg	365 mg 365 DDD DDD: 1 mg O
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind				
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	365	1x täglich 20 bis 40 mg	7.300 mg – 14.600 mg 365 – 730 DDD DDD: 20 mg O
Abkürzungen: DDD = defined daily dose; n. n. v. = noch nicht vergeben				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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).*

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation [1-3, 5, 8-10] der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und Patientin (Tabelle 3-19).

Sofern vorhanden, werden im Folgenden zusätzlich definierte Tagesdosen (engl. Defined Daily Doses, kurz: DDD) gemäß der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation [11] mit DDD-Angaben für Deutschland aufgeführt. Analog zum Vorgehen des G-BA erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten jedoch mit den Dosierungs- und Verbrauchsangaben aus den jeweiligen Fachinformationen.

Dies liegt darin begründet, dass die DDD eine angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen darstellt. Zu beachten ist dabei, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit darstellt und nicht zwingend mit der tatsächlich im Einzelfall verordneten Tagesdosis (Prescribed Daily Dose, PDD) eines Arzneimittels übereinstimmen muss.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Ribociclib (Kisqali®)***

Gemäß Fachinformation erhalten die Patientinnen 3x täglich 200 mg Filmtabletten an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28 Tage-Zyklus [1]. Bezogen auf ein Jahr sind dies 273 Behandlungstage pro Patientin. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 163.800 mg (= 273 Tage x 600 mg) bzw. 819 Filmtabletten (= 273 Tage x 3 Filmtabletten).

Dosisanpassungen laut Fachinformation werden nicht betrachtet, da sie patientenindividuell in Abhängigkeit vom jeweiligen Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit erfolgen und somit nicht für die standardisierte Berechnung der Jahrestherapiekosten geeignet sind. Die amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben führt bislang keine Angaben zu Ribociclib [11].

Ribociclib (Kisqali®) sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer angewendet werden. Der Aromatasehemmer wird kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus 1x täglich eingenommen [11].

#### ***Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol beta)***

Ribociclib kann in Kombination mit Anastrozol angewendet werden. Die Behandlung mit Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol beta) erfolgt laut Fachinformation mit 1x täglich

1 Filmtablette à 1 mg [3, 4]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 365 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die in Deutschland festgelegte DDD für Anastrozol beträgt 1 mg [11]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 365 mg / 1 mg).

#### ***Letrozol (z.B. Femara® oder Letrozol-biomo®)***

Wird Ribociclib (Kisqali®) in Kombination mit Letrozol eingenommen, benötigen Patientinnen laut Fachinformation 1x täglich 2,5 mg Letrozol an den Tagen 1 bis 28 eines sich wiederholenden 28 Tage-Zyklus [1]. Es resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patientin und Jahr in Höhe von 912,5 mg (= 365 Tage x 2,5 mg) bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Letrozol beträgt laut der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation 2,5 mg [11]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 912,5 mg / 2,5 mg).

#### ***Exemestan (z.B. Aromasin® oder Exemestan HEXAL®)***

Die empfohlene Dosierung für Exemestan wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Exemestan) angegeben [8, 12]. Pro Patientin und Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 9.125 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Exemestan wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 25 mg angegeben [11]. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 9.125 mg / 25 mg).

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Letrozol (z.B. Femara® oder Letrozol-biomo®)***

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Monotherapie mit Letrozol (z.B. Letrozol beta) entspricht dem der Kombinationstherapie mit Ribociclib (Kisqali®) und beträgt 912,5 mg bzw. 365 DDD [2, 9, 11].

#### ***Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol beta)***

In der Monotherapie mit Anastrozol werden analog zur Kombinationstherapie mit Ribociclib (Kisqali®) pro Jahr und Patientin durchschnittlich 365 mg bzw. 365 DDD verbraucht.

#### ***Tamoxifen (z.B. Nolvadex® oder Tamoxifen HEXAL®)***

Die Fachinformation Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL) gibt eine Dosierungsspanne von 1x täglich 20 bis 40 mg Tamoxifen pro Tag vor [5, 6]. Pro Patientin und Jahr werden demnach 7.300 mg (= 365 Tage x 20 mg) bis 14.600 mg (= 365 Tage x 40 mg) bzw. 365 Filmtabletten verbraucht.

Die DDD für Tamoxifen wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 20 mg angegeben [11]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 (= 7.300 mg / 20 mg) bis 730 DDD (= 14.600 mg / 20 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Ribociclib (Kisqali®) (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 12673170, Packung mit 63 Filmtabletten à 200 mg <sup>5</sup> AVP: 5.425,89 €	5.117,52 € [1,77 €; 306,60 €]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. mögliche Kombinationspartner</b>		
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 08460439, Packung mit 120 Filmtabletten à 2,5 mg Festbetrag: 104,17 €	95,03 € [1,77 €; 7,37 €]
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 08410973, Packung mit 120 Filmtabletten à 1 mg Festbetrag: 109,29 €	99,74 € [1,77 €; 7,78 €]
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 08891116, Packung mit 120 Filmtabletten à 25 mg Festbetrag: 150,23 €	137,45 € [1,77 €; 11,01 €]
Tamoxifen	PZN: 03103172, Packung mit	19,48 €

<sup>5</sup> Die Packung mit 3x63 Filmtabletten à 200 mg war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht erstattungsfähig. Ein entsprechender Antrag zur Vergabe neuer Messzahlen für neue Wirkstoffe wurde beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) gestellt.

(z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	100 Filmtabletten à 20 mg Festbetrag: 22,13 €	[1,77 €, 0,88 €]
	PZN: 03103195, Packung mit 100 Filmtabletten à 40 mg Festbetrag: 34,08 €	30,48 € [1,77 €, 1,83 €]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-21 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht festbetragsgeregelte Produkte in Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium),
- Herstellerrabatt bzw. Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10% für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate).

Sofern Festbeträge vorhanden sind, werden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen. Im Einzelfall kann der AVP niedriger liegen, wie z.B. bei Tamoxifen HEXAL® in der 20 mg-Formulierung.

Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10%ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel in der Realität entfällt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Ribociclib (Kisqali®)**

Der Apothekenabgabepreis von Ribociclib (Kisqali®) bei einer Packungsgröße von 63 Filmtabletten und einer Wirkstärke von 200 mg pro Filmtablette beträgt ab dem 15.09.2017 5.425,89 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (306,60 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 5.117,52 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

### **Letrozol (z.B. Femara® oder Letrozol-biomo®)**

Der Festbetrag von Letrozol beläuft sich für die Packung mit 120 Filmtabletten auf 104,17 Euro. Nach Subtraktion des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (7,37 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) ergeben sich 95,03 Euro zu Lasten der GKV.

**Anastrozol (z.B. Arimidex<sup>®</sup> oder Anastrozol beta)**

Der Festbetrag von Anastrozol beträgt für die Packung mit 120 Filmtabletten 109,29 Euro. Nach Abzug des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (7,78 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 99,74 Euro.

**Tamoxifen (z.B. Nolvadex<sup>®</sup> oder Tamoxifen HEXAL<sup>®</sup>)**

Zur Abbildung der Dosierungsspanne in der Fachinformationen werden die Kosten der wirtschaftlichsten Packung für Tamoxifen à 20 mg und Tamoxifen à 40 mg herangezogen.

Der Festbetrag der Packung für 20 mg Tamoxifen (100 Filmtabletten) beträgt 22,13 Euro und für die 40 mg Tamoxifen (100 Filmtabletten) entsprechend 34,08 Euro. Nach Berücksichtigung des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,88 Euro bzw. 1,83 Euro) und des Apothekenabschlages (1,77 Euro) resultieren aus GKV-Perspektive jeweils 19,48 Euro bzw. 30,48 Euro.

**Exemestan (z.B. Aromasin<sup>®</sup> oder Exemestan HEXAL<sup>®</sup>)**

Der Festbetrag von Exemestan HEXAL<sup>®</sup> beträgt für die Packungen mit 120 Filmtabletten à 25 mg 150,23 Euro. Nach Abzug des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (11,01 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 137,45 Euro.

**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 3-22 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 3.1). Fügen*

Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Vollständiges Blutbild	8	8
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin gesamt)	8	8
		Elektrokardiographische Untersuchung	3	3
		Serumelektrolyte (Kalium, Phosphor, Calcium, Magnesium)	6	6
In Kombination mit einem Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan				
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Letrozol (z.B. Letrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten	25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel	1	1

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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
	Brustkrebs			
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind				
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Vollständiges Blutbild	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung von Calcium	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen *regelmäßige* Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.

- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

#### ***Ribociclib (Kisqali®)***

Die Fachinformation von Ribociclib (Kisqali®) schreibt ein großes Blutbild vor der Behandlung sowie alle 2 Wochen in den ersten beiden Zyklen, anschließend dann bei den folgenden 4 Zyklen jeweils zu Beginn, vor [1].

Insgesamt sind somit pro Patientin und Jahr 8 Blutbilduntersuchungen (Gebührenordnungspositionen 32122 und 32123) anzusetzen.

Neben dem Blutbildbestimmungen beschreibt die Fachinformation Leberfunktionstests, die vor der Behandlung mit Ribociclib (Kisqali®) sowie alle 2 Wochen in den ersten beiden Zyklen und bei den folgenden 4 Zyklen jeweils zu Beginn durchgeführt werden sollen. Insgesamt werden daher jeweils 8x pro Jahr Untersuchungen auf die Laborparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (GOP 32069), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (GOP 32070), Gamma-GT (GOP 32071) und Bilirubin gesamt (GOP 32058) angesetzt. Alle 4 Parameter sind auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zu Lasten der GKV abrechnungsfähig [13].

Des Weiteren sollte vor Einleitung der Behandlung ein Elektrokardiogramm (EKG) ausgewertet werden. Nach Behandlungsbeginn mit Ribociclib (Kisqali®) sollte etwa an Tag 14 des ersten Zyklus erneut ein EKG durchgeführt werden, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich [1]. Für die Elektrokardiographische Untersuchung wird daher entsprechend die GOP 27320 3x pro Patientin und Jahr zum Ansatz gebracht [13].

Ebenfalls vor der Behandlung, zu Beginn der ersten 6 Behandlungszyklen und anschließend wie klinisch erforderlich sollten bei den Patientinnen die Serumelektrolyte Kalium (GOP 32081), Phosphor (GOP 32086), Calcium (GOP 32082) und Magnesium (GOP 32248) bestimmt werden. Diese Untersuchungen sind im EBM abgebildet und werden jeweils 6x pro Patientin und Jahr in die Kostenberechnung mit einbezogen [1, 13].

Es ist anzumerken, dass einige dieser Untersuchungen nur initial (im ersten Behandlungsjahr) anfallen und für die Folgejahre nicht mehr relevant sind.

#### ***Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol beta)***

Die in der Fachinformation beschriebenen besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar. Im Rahmen der standardisierten Kostendarstellung sollen nur

regelmäßige Unterschiede, die unabhängig von individuellen Patientencharakteristika anfallen, angeführt werden. So werden auch Knochendichteuntersuchungen und eine ggf. durchgeführte Behandlung mit Bisphosphonaten an dieser Stelle nicht angeführt, da diese gemäß Fachinformation nur bei Frauen mit Osteoporose bzw. Osteoporose-Risiko angezeigt sind [3, 4].

### ***Letrozol (z.B. Femara® oder Letrozol-biomo®)***

Gemäß Fachinformation wurde Letrozol nicht an einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von < 10 ml/min geprüft. Vor diesem Hintergrund sollte daher das mögliche Risiko und der mögliche Nutzen bei solchen Patientinnen vor der Einnahme sorgfältig in Erwägung gezogen werden [2, 9]. Eine regelmäßige Prüfung der Nierenfunktion vor Behandlungsbeginn ist nicht angezeigt, so dass dies nicht als zusätzliche GKV-Leistung in die vorliegende Betrachtung aufgenommen werden muss.

So wie Anastrozol bewirkt auch Letrozol eine Senkung des Östrogen-Spiegels, so dass ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Frakturen besteht. In Analogie zu Anastrozol soll auch hier bei Patientinnen mit bestehender Vorerkrankung und erhöhtem Osteoporose-Risiko eine Knochendichtemessung und ggf. eine Osteoporosebehandlung erfolgen [2, 9]. Diese Leistungen werden an dieser Stelle nicht als regelmäßige Unterschiede angeführt.

### ***Exemestan (z.B. Aromasin® oder Exemestan HEXAL®)***

Vergleichbar mit Anastrozol und Letrozol kann die Behandlung mit Exemestan (z.B. Aromasin® oder Exemestan HEXAL®) eine ausgeprägte Östrogensenkung verursachen. Folglich sollte gemäß Fachinformation insbesondere bei Patientinnen mit Osteoporose oder erhöhtem Osteoporoserisiko eine Knochendichtemessung erfolgen [8, 12]. Diese Leistungen stellen analog zu Anastrozol und Letrozol jedoch keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar und werden daher nicht zum Ansatz gebracht.

Vor Behandlungsbeginn sollten laut Fachinformation aufgrund der hohen Prävalenz einer schweren Mangelerscheinung Routinemessungen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel in Betracht gezogen werden [8, 10, 12]. Dementsprechend wird die GOP 32413 „Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay zur Untersuchung auf 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)“ zum Ansatz gebracht [13].

Alle weiteren in der Fachinformation benannten Vorsichtsmaßnahmen sind ebenfalls nicht als zusätzliche GKV-Leistungen zu werten [10].

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Tamoxifen (z.B. Nolvadex® oder Tamoxifen HEXAL®)***

Während der Behandlung mit Tamoxifen (z. B. Nolvadex® oder Tamoxifen HEXAL®) sollte das Blutbild, das Serumkalzium sowie die Leberfunktion laut Fachinformation regelmäßig kontrolliert werden. Außerdem kann eine regelmäßige Kontrolle der Triglyceride sinnvoll sein [5, 6].

Die Kontrolle der genannten Leistungen sollte laut Fachinformation regelmäßig erfolgen, ein konkretes Kontrollintervall ist jedoch nicht angegeben. Hilfsweise wird daher davon ausgegangen, dass Laborkontrollen jeweils 1x im Quartal erfolgen. Die Blutbilduntersuchungen (GOP 32122 und 32123), die Bestimmung des Serumkalziums (GOP 32082) sowie die Kontrolle der Leberfunktion (GOP 32058, GOP 32069 bis GOP 32071) und der Triglyceride (GOP 32063) werden somit insgesamt 4x pro Patientin und Jahr zum Ansatz gebracht [13].

Darüber hinaus schreibt die Fachinformation bei nicht hysterektomierten Patientinnen 1x pro Jahr eine gynäkologische Untersuchung im Hinblick auf Endometriumveränderungen vor. Diese Untersuchung ist in der Regel mit der gynäkologischen Grundpauschale (z.B. über die GOP 08211 für Patientinnen zwischen dem 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr) abgegolten.

Aufgrund des Risikos okulärer Nebenwirkungen sollten sich die Patientinnen zusätzlich vor Behandlungsbeginn einer augenärztlichen Untersuchung unterziehen. Die ophthalmologische Ausgangsuntersuchung beinhaltet in der Regel die Inspektion der Augen, die Spaltlampenuntersuchung sowie die tonometrische Untersuchung. Diese Leistungen sind in der augenärztlichen Grundpauschale (z.B. GOP 06211 für Patientinnen zwischen dem 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr) enthalten und nicht gesondert abrechnungsfähig.

Sowohl die gynäkologische als auch die augenärztliche Grundpauschale werden entsprechend des Vorgehens des G-BA nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage gewertet und daher nicht zum Ansatz gebracht [13].

Bezüglich Augenkontrolluntersuchungen besteht zudem die Möglichkeit, dass die ophthalmologischen Symptome anamnestisch überprüft werden und keine Überweisung zum Augenarzt notwendig ist.

### **Regelhafte Leistungen im Anwendungsgebiet**

Nachfolgend werden weitere Leistungen im Anwendungsgebiet aufgeführt, die regelhaft durchgeführt, daher nicht den einzelnen Arzneimitteln zugerechnet und folglich bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt werden können.

#### ***Bestimmung des menopausalen Status***

Sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie dürfen nur mit eindeutig festgestelltem postmenopausalen Status angewendet werden [1-3, 5, 8-10]. Patientinnen, bei denen der menopausale Status nicht eindeutig ist, sollten bei Bedarf biochemisch auf das Vorliegen des Lutein-bildenden Hormons, des Follikel-stimulierenden Hormons und/oder auf Östradiol-Plasmaspiegel getestet werden [1-3, 5, 8-10].

#### ***Nachweisverfahren zur Bestimmung des HR und HER2-Status***

Mögliche Kosten zum Nachweis des HR-positiven und HER2-negativen Status der Patientinnen wurden nicht berücksichtigt, da sowohl Patientinnen, die mit Ribociclib (Kisqali®), als auch Patientinnen, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt

werden zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits getestet wurden (vgl. Nutzenbewertung zu Trastuzumab-Emtasin) [14].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
<b>Vollständiges Blutbild</b>	
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (GOP 32122)	1,10 €
Zuschlag auf GOP 32122 bei nachfolgender mikroskopischer Differenzierung (GOP 32123)	0,40 €
<b>Leberfunktionstests</b>	
GOT (GOP 32069)	0,25 €
GPT (GOP 32070)	0,25 €
Gamma-GT (GOP 32071)	0,25 €
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 €
<b>Quantitative Bestimmung von Elektrolyten</b>	
Kalium (GOP 32081)	0,25 €
Calcium (GOP 32082)	0,25 €
Phosphor anorganisch (GOP 32086)	0,40 €
Magnesium (GOP 32248)	1,40 €
<b>EKG</b>	
Elektrokardiographische Untersuchung (GOP 27320)	8,42 €
<b>Quantitative Bestimmung von Vitamin D</b>	
25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) (GOP 32413)	18,40 €
<b>Quantitative Bestimmung der Triglyceride</b>	
Triglyceride (GOP 32063)	0,25 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM wurden im Juli 2017 der Online-Version des EBM-Katalogs (3. Quartal 2017) entnommen [13].

### **Vollständiges Blutbild**

Obligate Leistungsinhalte der GOP 32122 sind die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung sowie die

mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten [13].

Die mechanisierte Zählung der Retikulozyten sowie die Bestimmung weiterer hämatologischer Kenngrößen zählen zu den fakultativen Leistungsinhalten dieser Gebührenordnungsposition [13].

Mit Hilfe der GOP 32123 kann zudem ein Zuschlag auf die GOP 32122 erfolgen, wenn anschließend eine mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutaussstriches erfolgt [13].

### **Leberfunktionstests**

Die Leberfunktion wird regelhaft mit Hilfe der Laborparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-GT und Bilirubin gesamt durchgeführt und entsprechend der Ziffern GOP 32058 und GOP 32069 bis GOP 32071 im ambulanten Bereich zu Lasten der GKV abgerechnet [13].

### **Quantitative Bestimmung von Elektrolyten**

Die Bestimmung der in den Fachinformationen benannten Serumelektrolyte ist über die Gebührenordnungspositionen 32081 (Kalium), GOP 32082 (Calcium), GOP 32086 (Phosphor) und GOP 32248 (Magnesium) abgebildet [13].

### **Elektrokardiographische Untersuchung**

Obligate Leistungsinhalte der GOP 27320 sind laut EBM „mindestens 12 Abteilungen (Extremitäten und Brustwand)“ [13].

### **Quantitative Bestimmung von Vitamin D**

Mittels Immunoassay kann das 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) untersucht und mit Hilfe der GOP 32413 abgerechnet werden [13].

### **Quantitative Untersuchung auf Triglyceride**

Die Bestimmung der Triglyceride ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32063 abrechnungsfähig [13].

*Geben Sie in Tabelle 3-24 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 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (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 3-24: 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 zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	<b>Vollständiges Blutbild</b>		
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	8,80 €	84.902 € - 236.051 €
		Zuschlag auf GOP 32122	3,20 €	30.874 € - 85.837 €
		<b>Leberfunktionstests</b>		
		GOT	2,00 €	19.296 € - 53.648 €
		GPT	2,00 €	19.296 € - 53.648 €
		Gamma-GT	2,00 €	19.296 € - 53.648 €
		Bilirubin gesamt	2,00 €	19.296 € - 53.648 €
		<b>Elektrokardiographische Untersuchung</b>		
		EKG	25,26 €	243.708 € - 677.574 €
		<b>Serumelektrolyte</b>		
		Kalium	1,50 €	14.472 € - 40.236 €
		Calcium	1,50 €	14.472 € - 40.236 €
		Phosphor	2,40 €	23.155 € - 64.378 €
		Magnesium	8,40 €	81.043 € - 225.322 €
Gesamt	59,06 €	569.811 € - 1.584.225 €		
In Kombination mit einem Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan				
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €

Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR- positiven und HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	<b>Quantitative Bestimmung von Vitamin D</b>		
		Vitamin D	18,40 €	177.523 € - 493.562 €
		Gesamt	18,40 €	177.523 €- 493.562 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Letrozol (z.B. Letrozol- biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR- positiven und HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR- positiven und HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV- Leistungen an.	0 €	0 €
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind				
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR- positiven und HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	<b>Vollständiges Blutbild</b>		
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	4,40 €	42.451 € -118.026 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €	15.437 € - 42.918 €
		<b>Quantitative Untersuchung auf Calcium</b>		
		Calcium	1,00 €	9.648 € - 26.824 €
		<b>Leberfunktionstests</b>		
		GOT	1,00 €	9.648 € - 26.824 €
		GPT	1,00 €	9.648 €- 26.824 €
		Gamma-GT	1,00 €	9.648 € - 26.824 €
		Bilirubin gesamt	1,00 €	9.648 €- 26.824 €
		<b>Quantitative Bestimmung der Triglyceride</b>		
		Triglyceride	1,00 €	9.648 € - 26.824 €
		Gesamt	12,00 €	115.776 € - 321.888 €

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) 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 3-25: 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 <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	66.586,82 €	642.429.639 € - 1.786.124.860 €
In Kombination mit einem Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan			
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	303,38 €	2.927.010 € - 8.137.865 €
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	289,05 €	2.788.754 € - 7.753.477 €
Exemestan (z.B. Exemestan AbZ) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	436,48 €	4.211.159 € - 11.708.140 €
Spanne Aromatasehemmer		289,05 € - 436,48 €	2.788.754 € - 11.708.140 €
<b>Ribociclib + Aromatasehemmer</b>		<b>66.875,87 € - 67.023,30 €</b>	<b>645.218.394 € - 1.797.832.999 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	289,05 €	2.788.754 € - 7.753.477 €
Anastrozol (z.B. Anastrozol beta) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	303,38 €	2.927.010 € - 8.137.865 €

Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind			
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positiven und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs	83,10 € - 123,25 €	801.749 € - 3.306.058 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Angaben in Tabelle 3-25 ergeben sich aus der Zusammenführung der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 und der Größe der Zielpopulation von 9.648 – 26.824 Patientinnen (s. Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5). Die ermittelte Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Dementsprechend sind an dieser Stelle keine differenzierten Kostendarstellungen für verschiedene Patientengruppen darzustellen.

### 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.*

CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib decken einen hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet (s. Abschnitt 3.2.2). Ribociclib ist nach Palbociclib (Ibrance®), Zulassung im November 2016 [15, 16]) der zweite zugelassene Wirkstoff dieser Wirkstoffklasse.

Die Kombinationstherapie von Ribociclib und einem Aromatasehemmer hat eine dem bisherigen Therapiestandard (endokrine Monotherapie) deutlich überlegene Wirksamkeit. Deshalb ist davon auszugehen, dass ein Therapieversuch mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmer für nahezu alle Patientinnen der Zielpopulation zumindest in Erwägung gezogen wird. Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet und der deutlichen Überlegenheit der Kombination von Ribociclib mit Aromatasehemmern, kann derzeit jedoch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis anteilig darstellen wird.

Kontraindikation für die Anwendung von Ribociclib und Aromatasehemmer ist eine Überempfindlichkeit gegen die jeweiligen Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel [1, 9]. Darüber hinaus soll bei Patientinnen, die eine QTcF-Zeit von < 450

Millisekunden aufweisen, eine Therapie nicht gestartet werden [1]. Beides ist als ausgesprochen selten zu betrachten.

In der Studie MONALEESA-2 wurde bis zur ersten Interimsanalyse eine Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen von ca. 15 % beobachtet [17, 18]. Von einer ähnlichen Therapieabbruchrate ist auch im Behandlungsalltag auszugehen. Damit reduziert sich die Anzahl der Patientinnen auf 8.201 – 22.800.

Welche Marktanteile für die beiden CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib und Ribociclib) zu erwarten sind, ist aufgrund der kurzen Zeit seit der Zulassung von Ribociclib für die Erstlinienbehandlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht feststellbar.

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

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin ändern sich durch die hier vorgenommenen Angaben nicht. Die Jahrestherapiekosten für die GKV-Population, wie unter 3.3.5 angegeben, sind in dem gleichen Ausmaß überschätzt, wie die Größe der zu versorgenden Patientenpopulation überschätzt ist.

Eine abschließende Angabe der erwarteten Versorgungsanteile der beiden CDK4/6 Inhibitoren (Ribociclib und Palbociclib) kann zum derzeitigen Zeitpunkt noch nicht gemacht werden, weil die Datenbasis für eine valide Schätzung noch nicht ausreicht. Wie bereits erwähnt, sind die derzeitigen Marktanteile für die beiden Medikamente aufgrund der kurzen Zeit seit der Zulassung von Ribociclib für die Erstlinienbehandlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht feststellbar. Auch eine Abschätzung möglicher zukünftiger Veränderungen dieser Anteile und damit der Jahrestherapiekosten ist deshalb derzeit noch nicht möglich.

### **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.*

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Kisqali® sowie aller zweckmäßigen Vergleichstherapien (ausgewählte Fachinformationen von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Letrozol, Anastrozol und Tamoxifen) entnommen.

Epidemiologische Angaben ergeben sich aus der entsprechenden Darstellung in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5. Die Informationsbeschaffung zu den Quellen, die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 referenziert sind, findet sich in dem dafür vorgesehenen Abschnitt 3.2.6.

Weitere Angaben sind folgenden offiziellen Quellen entnommen:

- Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (Version 2017).
- Die Kosten für Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen den aktuellen Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Informationstand 15.07.2017.
- Definitionen der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechen den aktuellen Angaben im SGB V.
- EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) veröffentlichten Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in seiner aktuellen Fassung (3. Quartal 2017).

Bei der Entscheidung, ob es sich im Einzelfall um regelhafte Unterschiede handelt, die im Rahmen der standardisierten Kostenrechnung einzubeziehen sind, wurde sich an früheren Beschlüssen des G-BA orientiert.

### **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. Novartis Pharma GmbH (2017): Kisqali®; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).
2. biomo pharma GmbH (2011 (Stand: März 2015)): letrozol-biomo 2,5 mg Filmtabletten. [Zugriff: 21.03.2017]. URL: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc//2015/04/24/2174230/Oa8036a388cd84c288b5f15b51453138a.pdf>.
3. betapharm Arzneimittel GmbH (2008 (Stand: September 2015)): Anastrozol beta 1 mg Filmtabletten. [Zugriff: 09.12.2016]. URL: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc/2016/03/09/2166470/Oac81e21e4d3d4a87a5dd1ad0ae52a10c.pdf>.
4. AstraZeneca GmbH (1996): Arimidex® 1 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2014 [Zugriff: 09.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Hexal AG (1985 (Stand: Juni 2016)): Tamoxifen HEXAL® Fachinformation. [Zugriff: 09.12.2016]. URL: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc/2016/11/25/2106257/O8ee40ddc4572479293b96b6b495a50e1.pdf>.
6. AstraZeneca GmbH (1984): Nolvadex® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2015 [Zugriff: 09.12.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-114 [VERTRAULICH].
8. AbZ Pharma (2011): Exemestan AbZ 25 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2016 [Zugriff: 21.03.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Novartis Pharma GmbH (1997): Femara® 2,5 mg; Fachinformation. Stand: August 2016 [Zugriff: 31.10.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Hexal AG (2011 (Stand 09/2015)): Fachinformation: Exemestan HEXAL® 25 mg Filmtabletten. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <http://portal.dimdi.de/amispb/doc/2015/09/12/2177350/Oe675d2a2e1be496a83b3b6fb11eabca5.pdf>.
11. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2017): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. [Zugriff: 21.03.2017]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>.
12. Pfizer Pharma GmbH (1999): Aromasin®; Fachinformation. Stand: Juni 2016 [Zugriff: 16.01.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2017): Einheitlicher Bewertungsmaßstab Stand: 3. Quartal 2017. [Zugriff: 18.07.2017]. URL: [http://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_3\\_Quartal\\_2017.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2017.pdf).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Trastuzumab Emtansin. [Zugriff: 09.12.2016]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19\\_AM-RL-XII\\_Trastuzumab-Emtansin\\_2014-01-01-D-084\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf).
15. European Medicines Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report (EPAR); IBRANCE International non-proprietary name: palbociclib; Procedure No.

- EMEA/H/C/003853/0000. [Zugriff: 13.02.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR - Public assessment report/human/003853/WC500217198.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003853/WC500217198.pdf).
16. Pfizer Pharma GmbH (2016): IBRANCE® 75/100/125 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: März 2017 [Zugriff: 18.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
  17. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. (2016): Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*; 375(18):1738-48.
  18. Infante JR, Cassier PA, Gerecitano JF, Witteveen PO, Chugh R, Ribrag V, et al. (2016): A Phase I Study of the Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Ribociclib (LEE011) in Patients with Advanced Solid Tumors and Lymphomas. *Clinical Cancer Research*; 22(23):5696-705.

### **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 folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Ribociclib [1], sowie den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Ribociclib [2] entnommen und leiten sich im Wesentlichen aus den Sicherheitsdaten des klinischen Studienprogramms mit Ribociclib in Kombination mit Letrozol ab. Die entsprechenden Daten können den im Modul 5 bereitgestellten Unterlagen entnommen werden.

#### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

Die Behandlung mit Kisqali<sup>®</sup> sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

#### **Anforderungen an die Infrastruktur**

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich oral 600 mg (3 Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt.

Kisqali<sup>®</sup> sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer angewendet werden (kontinuierliche Einnahme einmal täglich während des gesamten 28-tägigen Zyklus). Weitere Informationen sind der Fachinformation des Aromatasehemmers zu entnehmen.

Kisqali<sup>®</sup> kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und vor dem Einnehmen weder zerkaut zerdrückt noch zerteilt

werden. Tabletten, die zerbrochen sind oder Risse bzw. sonstige Beschädigungen aufweisen, dürfen nicht eingenommen werden. Falls die Patientin sich nach der Einnahme erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte an dem betreffenden Tag keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verschriebene Dosis sollte dann zur üblichen Zeit eingenommen werden.

### **Dosismodifikationen bei Auftreten von Nebenwirkungen**

Das Management von schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali erforderlich machen. Dabei sind zwei Dosisreduktionsschritte möglich: auf 400 mg und auf 200 mg pro Tag. Es gelten die in der Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 ausgeführten Empfehlungen.

Vor Einleitung der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt und ein vollständiges Blutbild aufgenommen werden. Je nach Schweregrad einer Neutropenie oder eines beobachteten Transaminasen-Anstiegs sollten Dosisanpassungen erfolgen (Tabelle 3-26). Sowohl die Aufnahme eines großen Blutbildes als auch die Leberfunktionstests sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich wiederholt werden.

Tabelle 3-26: Spezifische unerwünschte Ereignisse, die eine Dosisanpassung von Ribociclib erfordern

Grad 1	Grad 2	Grad 3		Grad 4
<b>Neutropenie</b>				
		<b>Nicht febril</b>	<b>Febril*</b>	
Keine Dosisanpassung erforderlich		Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad $\leq 2$ . Behandlung mit Kisqali® auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Bei erneutem Auftreten einer Grad 3-Toxizität: Dosisunterbrechung bis Verbesserung, dann Behandlung mit Kisqali® wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad $\leq 2$ . Behandlung mit Kisqali® wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad $\leq 2$ . Behandlung mit Kisqali® wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
<b>Erhöhung von AST und/oder ALT im Vergleich zum Ausgangswert, ohne Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als 2 x ONG</b>			
Grad 1: Keine Dosisanpassung erforderlich	Ausgangswert < Grad 2: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf $\leq$ Ausgangsgrad, dann Behandlung mit KISQALI® auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 2 erneut erreicht, Behandlung mit KISQALI® mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.	Dosisunterbrechung von KISQALI® bis Verbesserung auf $\leq$ Ausgangsgrad, dann auf der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, KISQALI® absetzen.	KISQALI® absetzen
	Ausgangswert Grad 2: Keine Dosisunterbrechung.		
<b>Gleichzeitige Erhöhung von AST und/oder ALT zusammen mit einer Zunahme des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase</b>			
Wenn bei Patientinnen unabhängig vom Grad des Ausgangswerts eine Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 x ONG und von Gesamtbilirubin auf > 2 x ONG auftritt, ist KISQALI® abzusetzen.			
<b>Andere Toxizitäten</b>			
Keine Dosisanpassung erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich.		Aussetzen der Behandlung bis zur Erholung zu Grad $\leq$ 1, dann Wiederaufnahme der Behandlung (gleiche Dosis) Bei Wiederauftreten von Stufe-3-Toxizitäten, Weiterbehandlung mit der nächst niedrigen Dosis.	KISQALI® absetzen
Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) v. 4.0 *Neutropenie Grad 3 mit einmaliger Körpertemperatur von > 38,3 °C (oder über 38 °C für mehr als eine Stunde und/oder bei gleichzeitiger Infektion) Abkürzungen: ANC = Gesamtzahl der Neutrophilen; AST = Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase; UNG = untere Normgrenze; ONG = obere Normgrenze			

Tabelle 3-27: Dosisanpassung und Management von QT-Zeit-Verlängerung

Beobachtung	Maßnahme
EKG mit QTcF > 480 ms	<ol style="list-style-type: none"> <li>Die Dosis sollte unterbrochen werden</li> <li>Verbessert sich die QTcF-Verlängerung auf &lt; 481 ms, die Behandlung auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen.</li> <li>Liegt die QTcF erneut bei <math>\geq</math> 481 ms, die Dosis aussetzen, bis QTcF &lt; 481 ms fällt, und anschließend die Behandlung mit KISQALI® mit der nächst niedrigeren</li> </ol>

	Dosisstufe wieder aufnehmen.
EKG mit QTcF > 500 ms	<p>Liegt die QTcF bei mindestens 2 unterschiedlichen EKG-Messungen über 500 ms, ist Kisqali® vorübergehend abzusetzen, bis QTcF bei &lt; 481 ms liegt. Anschließend kann die Behandlung mit Kisqali® mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufgenommen werden.</p> <p>Im Fall einer Verlängerung des QTcF-Intervalls auf mehr als 500 ms oder einer Veränderung um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert in Kombination mit Torsades de Pointes, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie muss Kisqali® dauerhaft abgesetzt werden.</p>
Abkürzungen: EKG = Elektrokardiogramm; ms = Millisekunden	

Vor Einleitung der Behandlung sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali® sollte nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Etwa an Tag 14 des ersten Zyklus sollte erneut ein EKG geschrieben werden, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich. Bei Auftreten einer QTcF-Verlängerung während der Behandlung werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen. Dosisanpassungen sollten wie in Tabelle 3-27 angegeben vorgenommen werden.

Vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und danach falls klinisch erforderlich sollte eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphor und Magnesium) erfolgen. Vor der Einleitung der Behandlung mit Kisqali® sollten alle Abweichungen korrigiert werden.

Bei Patientinnen, bei denen bereits eine QT-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, ist die Anwendung von Kisqali® zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen:

- mit Long-QT-Syndrom.
- mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, darunter frischer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien.
- mit Elektrolytabweichungen.

Die Anwendung von Kisqali® zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A-Hemmern sollte vermieden werden, da es zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des QT-Intervalls kommen kann. Wenn die Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Dosis auf einmal täglich 400 mg zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

## **Wechselwirkungen von Ribociclib mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen**

### Substanzen, die die Ribociclib Plasmakonzentrationen erhöhen können

Ribociclib wird vor allem über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, welche die Enzymaktivität von CYP3A4 beeinflussen, das pharmakokinetische Profil von Ribociclib verändern. Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ritonavir (zweimal täglich 100 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 400 mg Ribociclib erhöhte bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Ribociclib ( $AUC_{inf}$ ) und die maximale Konzentration ( $C_{max}$ ) um das 3,21 bzw. das 1,7 Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Ribociclib.  $C_{max}$  und  $AUC_{last}$  von LEQ803 (ein bedeutender Metabolit von Ribociclib, mit weniger als 10 % der Exposition der Muttersubstanz) verringerten sich um 96 % bzw. 98 %.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden. Dazu zählen neben anderen folgende Substanzen: Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Verapamil und Voriconazol (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Gabe ist die Anwendung eines anderen Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial der CYP3A4-Hemmung zu erwägen, und die Patientinnen sollten auf Nebenwirkungen durch Ribociclib überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Wenn die gleichzeitige Anwendung von Kisqali<sup>®</sup> mit einem starken CYP3A4-Inhibitor nicht zu vermeiden ist, sollte die Kisqali<sup>®</sup> Dosis wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben verringert werden. Zu diesen Dosisanpassungen liegen allerdings keine klinischen Daten vor. Aufgrund der interindividuellen Schwankungsbreite sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patientinnen gleichermaßen optimal, weshalb eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen durch Ribociclib empfohlen wird. Im Falle einer Ribociclib-bedingten Toxizität sollte die Dosis geändert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die Reaktion auf die Toxizität abgeklungen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Wird der starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt, sollte die Kisqali<sup>®</sup> Dosis nach einem Zeitraum von mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors (siehe Fachinformation des entsprechenden CYP3A4-Inhibitors) wieder auf die ursprüngliche Dosis wie vor Beginn der Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors angehoben werden.

Physiologie-basierte pharmakokinetische Simulationen legen nahe, dass bei einer Dosierung von 600 mg Ribociclib ein moderater CYP3A4-Inhibitor (Erythromycin) im Steady State  $C_{max}$  und AUC von Ribociclib um den Faktor 1,2 bzw. 1,3 erhöhen könnte. Bei Patientinnen, deren Ribociclib Dosis auf 400 mg einmal täglich verringert wurde, wurde die Zunahme von  $C_{max}$  und AUC im Steady State auf das 1,4 bzw. das 2,1 Fache geschätzt. Dieser Effekt wird bei einer Dosis von 200 mg einmal täglich auf das 1,7 bzw. das 2,8 Fache geschätzt. Bei Beginn einer Behandlung mit schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist keine

Dosisanpassung von Ribociclib erforderlich. Dennoch ist ein Monitoring von Nebenwirkungen durch Ribociclib zu empfehlen.

#### Substanzen, die die Ribociclib Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (täglich 600 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 600 mg Ribociclib verringerte bei gesunden Probanden die  $AUC_{inf}$  und die  $C_{max}$  von Ribociclib um 89 % bzw. 81 % im Vergleich zu einer einmaligen Einzelgabe von 600 mg Ribociclib. Die  $C_{max}$  von LEQ803 erhöhte sich um den Faktor 1,7 und die  $AUC_{inf}$  verringerte sich um 27 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren kann daher zu einer verringerten Exposition mit dem Risiko einer verringerten Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Gabe ist die Anwendung eines anderen Arzneimittels zu erwägen, das kein oder ein nur minimales Potenzial einer CYP3A4-Induktion aufweist.

Der Effekt von moderaten CYP3A4-Induktoren auf die Ribociclib Exposition wurde nicht untersucht. Physiologie-basierte pharmakokinetische Simulationen lassen vermuten, dass ein moderater CYP3A4-Induktor (Efavirenz) im Steady State  $C_{max}$  und AUC von Ribociclib um 51 % bzw. 70 % verringern könnte. Die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Induktoren kann daher das Risiko einer verringerten Exposition und folglich das Risiko beeinträchtigter Wirksamkeit mit sich bringen, vor allem bei Patientinnen, die mit 400 mg oder 200 mg Ribociclib einmal täglich behandelt werden.

#### Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Kisqali<sup>®</sup> verändert werden können

Ribociclib ist ein moderater bis starker CYP3A4-Inhibitor und könnte mit Arzneistoffen interagieren, die über CYP3A4 metabolisiert werden. Dies kann zu erhöhten Serumkonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam (CYP3A4-Substrat) mit mehreren Dosen Kisqali<sup>®</sup> (400 mg) erhöhte sich bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Midazolam um 280 % (auf das 3,80 Fache) im Vergleich zur Anwendung von Midazolam allein. Physiologie-basierte pharmakokinetische Simulationen deuteten darauf hin, dass nach Gabe von Kisqali<sup>®</sup> in der klinisch relevanten Dosis von 600 mg die AUC von Midazolam um das 5,2 Fache zunehmen wird. Wenn Ribociclib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deshalb hinsichtlich gleichzeitiger Gabe mit CYP3A4-Inhibitoren grundsätzlich auch die Empfehlungen der Fachinformation des anderen Arzneimittels mit zu berücksichtigen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite angezeigt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Dosis eines sensitiven CYP3A4-Substrats mit einer engen therapeutischen Breite, einschließlich aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus, muss gegebenenfalls verringert werden, da die Exposition gegenüber diesen Arzneistoffen durch Ribociclib erhöht werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribociclib in einer Dosis von 600 mg mit folgenden CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden: Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Koffein (CYP1A2-Substrat) mit mehreren Dosen Kisqali® (400 mg) erhöhte sich bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Koffein um 20 % (1,20 faches) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Koffein. Bei der klinisch relevanten Dosis von 600 mg wiesen Simulationen auf Basis von PBPK Modellen nur auf eine schwach ausgeprägte Hemmwirkung von Ribociclib auf CYP1A2-Substrate (< 2facher Anstieg der AUC) hin.

Derzeit ist nicht bekannt, ob Kisqali® die Wirksamkeit von systemisch wirksamen, hormonellen Kontrazeptiva verringert.

#### Substanzen, die Substrate von Transportern sind

*In-vitro*-Untersuchungen ergaben, dass Ribociclib in klinisch relevanten Konzentrationen ein Potenzial für eine Hemmung der Aktivität der Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 und BSEP besitzt. Vorsicht und ein Monitoring der Toxizität wird während der gleichzeitigen Behandlung mit sensitiven Substraten dieser Transporter, die eine geringe therapeutische Breite haben, wie z. B. Digoxin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Metformin empfohlen.

#### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Kisqali® kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

#### Arzneimittel, die den pH Wert im Magen erhöhen

Ribociclib weist eine hohe Löslichkeit bei einem pH Wert von 4,5 oder darunter sowie in biologisch relevanten Medien (bei pH 5,0 und 6,5) auf. Die gleichzeitige Anwendung von Ribociclib mit Arzneimitteln, die den pH Wert im Magen erhöhen, wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Allerdings wurde weder in pharmakokinetischen Populationsanalysen noch in „non compartmental“ pharmakokinetischen Analysen eine Veränderung der Resorption von Ribociclib beobachtet.

#### Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Letrozol

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs sowie aus einer pharmakokinetischen Populationsanalyse weisen auf keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ribociclib und Letrozol hin, wenn diese Arzneimittel gemeinsam angewendet wurden.

### Zu erwartende Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Kisqali<sup>®</sup> und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, wie etwa Antiarrhythmika (einschließlich aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol), und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern (einschließlich aber nicht beschränkt auf Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepidil, Pimozid und intravenös verabreichtes Ondansetron), ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### Lebensmittel

Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, auf den Verzehr von Granatäpfeln bzw. Granatapfelsaft und Grapefruit bzw. Grapefruitsaft zu verzichten. Es ist bekannt, dass diese die Cytochrom CYP3A4-Enzyme hemmen und so die Exposition gegenüber Ribociclib erhöhen können.

Kisqali<sup>®</sup> enthält Sojalecithin. Patientinnen, die allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, dürfen Kisqali<sup>®</sup> deshalb nicht einnehmen.

### **Besondere Patientengruppen**

#### Nierenfunktionsstörungen

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt. Diese Patientinnen sollten eng auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, da bei dieser Patientengruppe keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kisqali<sup>®</sup> vorliegen.

#### Leberfunktionsstörungen

Basierend auf einer Pharmakokinetikstudie mit gesunden Probanden und Probanden mit Leberfunktionsstörung ohne Krebs ist im Fall einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) keine Dosisanpassung erforderlich. Patientinnen mit mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) können eine erhöhte (weniger als 2-fach) Exposition gegenüber Ribociclib aufweisen, sodass eine Anfangsdosis von einmal täglich 400 mg Kisqali<sup>®</sup> empfohlen wird. Ribociclib wurde nicht bei Brustkrebspatientinnen mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kisqali<sup>®</sup> bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Patienten

Bei Patientinnen über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Gegenanzeigen** (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Liste der sonstigen Bestandteile (Abschnitt 6.1 der Fachinformation):

Tablettenkern:

- Mikrokristalline Cellulose
- Crospovidon (Typ A)
- Hyprolose (5,0-16,0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
- Magnesiumstearat
- Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

- Eisen(II,III) oxid (E172, schwarz)
- Eisen(III) oxid (E172, rot)
- Phospholipide aus Sojabohnen (E322)
- Poly(vinylalkohol)
- Talkum
- Titandioxid (E171)
- Xanthangummi

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Kisqali® kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patientinnen sind darauf hinzuweisen, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls es bei ihnen im Verlauf der Behandlung mit Kisqali® zu Müdigkeitserscheinungen kommt.

*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.*

Kisqali® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

*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.*

Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt, bzw. es gibt keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind.

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

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die in Tabelle 3-28 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind, entsprechend der Vorgaben, dem EPAR (CHMP AR) entnommen [2]. Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-28: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Myelosuppression	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation(Dosierung und Art der Anwendung)</u> s. Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> „Basierend auf dem Schweregrad der Neutropenie muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 2 [der Fachinformation] beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).“</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie sind als „Nebenwirkungen“ aufgenommen. „Neutropenie war die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung (74,3%) und eine Grad 3 oder 4 Abnahme der Neutrophilenzahlen (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 59,6% der Patientinnen berichtet, die Kisqali plus Letrozol in der Phase III Studie erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie von Grad 2, 3 oder 4 betrug bei den Patientinnen mit diesem Ereignis im Median 16 Tage. Die Zeit bis zur Rückbildung von Grad <math>\geq 3</math> (Normalisierung oder auf <math>&lt;</math> Grad 3) betrug nach Unterbrechung der Behandlung und/oder Dosisreduktion und/oder Abbruch der Behandlung in der Behandlungsgruppe mit Ribociclib plus Letrozol im Median 15 Tage. Eine febrile Neutropenie wurde bei ca. 1,5% der Patientinnen, die in der Phase III Studie Kisqali erhielten, berichtet. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber unverzüglich zu berichten. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Neutropenie erfolgt die Behandlung durch Kontrolle der Laborwerte und Aussetzen der Dosis und/oder Dosisanpassung. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund einer Neutropenie war niedrig (0,9%) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)“</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Hepatobiliäre Toxizität	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation(Dosierung und Art der</u></p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Anwendung</u>)</p> <p>s. Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>„In der klinischen Phase III Studie traten Ereignisse hepatobiliärer Toxizität unter Ribociclib plus Letrozol häufiger auf als unter Placebo plus Letrozol (24,0% bzw. 13,6%), wobei bei Patientinnen, die mit Ribociclib plus Letrozol behandelt wurden, über mehr Nebenwirkungen des Grads 3/4 berichtet wurde (11,4% bzw. 3,6%). Es wurden Anstiege der Transaminasen beobachtet. Erhöhungen von ALT (10,2% versus 1,2%) und AST (6,9% versus 1,5%) auf Grad 3 oder 4 wurden sowohl im Ribociclib als auch im Placeboarm beobachtet. Gleichzeitige Erhöhungen von ALT oder AST auf mehr als das Dreifache des oberen Normbereichs und von Gesamt-Bilirubin auf mehr als das Doppelte des oberen Normbereichs mit alkalischer Phosphatase im Normbereich und ohne Cholestase trat bei 4 (1,2%) Patientinnen auf. Alle Patientinnen erholten sich innerhalb von 154 Tagen, nachdem die Behandlung mit Kisqali beendet wurde, auf den Normbereich.</p> <p>Dosisunterbrechungen und/oder -anpassungen aufgrund von Ereignissen hepatobiliärer Toxizität wurden bei 8,4% der mit Ribociclib plus Letrozol behandelten Patientinnen berichtet, hauptsächlich aufgrund erhöhter ALT Werte (5,7%) und/oder erhöhter AST Werte (4,5%). Zu einem Abbruch der Behandlung mit Kisqali plus Letrozol kam es bei 3,0% der Patientinnen aufgrund abnormaler Leberfunktionstests und bei 0,6% aufgrund von Hepatotoxizität (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>In der klinischen Phase III Studie und in einer Phase Ib Studie mit Ribociclib plus Letrozol traten 83,8% (31/37) der Grad 3 oder 4 ALT bzw. AST Erhöhungen innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate auf. Unter den Patientinnen mit Grad 3 oder 4 ALT/AST Erhöhungen in der Ribociclib plus Letrozol Gruppe betrug der Median bis zum Auftreten der Erhöhungen 57 Tage. Die Zeit bis zur Wiederherstellung (Normalisierung oder <math>\leq</math> Grad 2) betrug in der Ribociclib plus Letrozol Gruppe 24 Tage.“</p>	
QT-Zeit-Verlängerung	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation(Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>s. Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die</u></p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Anwendung)</u></p> <p>„Vor Einleitung der Behandlung sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Etwa an Tag 14 des ersten Zyklus sollte erneut ein EKG geschrieben werden, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p>Vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und danach, falls klinisch erforderlich, sollte eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphor und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor der Beginn der Behandlung mit Kisqali korrigiert werden.</p> <p>Bei Patientinnen, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, ist die Anwendung von Kisqali zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Long-QT-Syndrom;</li> <li>• mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, einschließlich frischer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien;</li> <li>• mit Elektrolytabweichungen.</li> </ul> <p>Die Anwendung von Kisqali zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden, da es zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des QTcF-Intervalls kommen kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1). Wenn die Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Dosis auf einmal täglich 400 mg zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).</p> <p>Basierend auf der während der Behandlung beobachteten QT-Verlängerung muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 4 (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2) beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.“</p> <p><u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</u></p> <p>„Die gleichzeitige Anwendung von Kisqali und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, wie etwa Antiarrhythmika (einschließlich aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol), und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern (einschließlich aber nicht beschränkt auf Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil, Pimozid und intravenös verabreichtes Ondansetron), ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).“</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>„In der klinischen Phase III Studie hatten 7,5% der Patientinnen unter Ribociclib plus Letrozol und 2,4% der Patientinnen unter Placebo plus Letrozol mindestens ein Ereignis einer Verlängerung des QT-Intervalls (einschließlich verlängerter QT-Zeit im EKG und Synkope). Eine Auswertung der EKG Daten (Mittelwert aus 3 Messungen) zeigte, dass eine Patientin (0,3%) im Vergleich zur Baseline einen QTcF Wert von &gt; 500 ms hatte und neun Patientinnen (2,7%) eine Erhöhung des QTcF-Intervalls um &gt; 60 ms zeigten. Torsade de Pointes wurde nicht berichtet. Dosisunterbrechungen/anpassungen wurden bei 0,9% der mit Ribociclib plus Letrozol behandelten Patientinnen aufgrund einer verlängerten QT-Zeit im Elektrokardiogramm und Synkope berichtet.</p> <p>Eine zentrale Analyse der EKG Daten (Mittelwert von 3 Messungen) zeigte bei 11 Patientinnen (3,3%) in der Gruppe, die Ribociclib plus Letrozol erhielt, und bei 1 Patientin (0,3%) in der Gruppe, die Placebo plus Letrozol erhielt, mindestens einmal einen QTcF-Wert von &gt; 480 ms nach Studienbeginn. Bei den Patientinnen mit einer QTcF-Verlängerung von &gt; 480 ms lag die mediane Zeitdauer bis zum Auftreten bei 15 Tagen, und diese Veränderungen waren nach Dosisunterbrechung und/oder Dosisverringering reversibel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).“</p>	
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>		
Eingeschränkte Nierenfunktion	<p>Aufnahme in die Fachinformation in Abschnitt 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>Ein erhöhter Kreatininwert im Blut ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p>	Keine weiteren Maßnahmen
<b>Fehlende Informationen</b>		
Sicherheit in japanischen Patienten	<p>Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen.</p> <p>Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Kisqali sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die Anwendung ist auf das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt.</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Sicherheit bei männlichen Patienten mit Brustkrebs	<p>Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen.</p> <p>Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Kisqali sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die Anwendung ist auf das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt.</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeitanwendung	<p>Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen.</p> <p>Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Kisqali sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die Anwendung ist auf das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt.</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Sicherheit bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2 und 5.2</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>„Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt. Diese Patientinnen sollten eng auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, da bei dieser Patientengruppe keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kisqali vorliegen (siehe Abschnitt 5.2).“</p> <p><u>Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Pharmakokinetische Eigenschaften)</u></p> <p>„Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 77 Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR <math>\geq</math> 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 76 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis &lt; 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und 35 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) hatten leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Ribociclib Exposition (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Ribociclib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.“</p>	Keine weiteren Maßnahmen

*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.*

Keine weiteren 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.*

Die Informationen zur Anwendung von Ribociclib wurden der Fachinformation von KISQALI® entnommen [1]. Zusätzliche Angaben entstammen dem EPAR (bzw. CHMP AR) zu KISQALI® [2].

### **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. Novartis Pharma GmbH (2017): KISQALI®; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).
2. European Medicines Agency (EMA) (2017): CHMP Assessment Report zu Ribociclib (KISQALI®) [VERTRAULICH].