

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Palbociclib (*IBRANCE*[®])

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter
des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 B

*Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem
epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem
lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs bei Frauen,
die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	49
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	51
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	60
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	60
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	95
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	103
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	105
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	108
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	110
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	110
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	118
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	119
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	119
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	129
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	129
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	129

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (17)	21
Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms (18).....	22
Tabelle 3-3: Grading des Mammakarzinoms (19, 20)	23
Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern (4, 24)	24
Tabelle 3-5: Verteilung nach HR-Status, modifiziert nach (27)	25
Tabelle 3-6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Deutschland, ICD-10 C50 (1)	36
Tabelle 3-7: Altersspezifische bundesweite Brustkrebsfällen in 5-Jahres Altersklassen (109)	40
Tabelle 3-8: Altersverteilung nach 5-Jahres Altersklassen für 2007 bis 2015 (Death Certificate Only) (8)	41
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten der Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation	46
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – prä- und perimenopausale Patientinnen.....	61
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – postmenopausale Patientinnen.....	62
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – prä- und perimenopausale Patientinnen.....	66
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – postmenopausale Patientinnen.....	67
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – prä- und perimenopausale Patientinnen.....	68
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – postmenopausale Patientinnen.....	69
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – prä- und perimenopausale Patientinnen	73
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – postmenopausale Patientinnen	74
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – prä- und perimenopausale Patientinnen.....	77
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – postmenopausale Patientinnen.....	81

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	85
Tabelle 3-22: 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) – prä- und perimenopausale Patientinnen.....	88
Tabelle 3-23: 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) – postmenopausale Patientinnen.....	93
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): prä- und perimenopausale Patientinnen.....	96
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): postmenopausale Patientinnen.....	97
Tabelle 3-26: Onkologie-Vereinbarungspauschalen der KV	107
Tabelle 3-27: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen	111
Tabelle 3-28: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität	111
Tabelle 3-29: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht-hämatologische Toxizität	112
Tabelle 3-30: Tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans (1).....	120

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: a) Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2015; b) Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2015.....	32
Abbildung 2: Altersstandardisierte Brustkrebsneuerkrankungsrate nach UICC-Stadien für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland (alte Europastandard-Bevölkerung) 2003 bis 2011	33
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2013 bis 2014	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
ANC	Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BMV	Bundesmantelvertrag
BRCA	Brustkrebssuszeptibilitätsgene (BReastCAncer)
CDK	Zyklin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent kinase)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	Union Reference Dates and Frequency of Submission of Periodic Safety Update Reports
FB	Festbetrag
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon

Abkürzung	Bedeutung
GOP	Gebührenordnungspositionen
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HER2-	HER2-negativ
HPF	High Power Field
HR	Hormonrezeptor
HR+	HR-positiv
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
KID	Krebs in Deutschland
Ki67	Antigen Ki-67 (Ki - Kiel)
KV	Kassenärztliche Vereinigungen
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LLN	Lower Limit of Normal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MPA	Medroxyprogesteronacetat
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OCT	Organic Cation Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PgR	Progesteronrezeptor
PK	Pharmakokinetik
PPI	Protonenpumpeninhibitor

Abkürzung	Bedeutung
PT	Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term)
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triplenegativer Brustkrebs (triple negative breast cancer)
TNM	Tumor Nodus Metastasis (-Klassifikation)
TRM	Tumorregister München
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH=Luteinizing Hormon Releasing Hormone) kombiniert werden (1).

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf Anwendungsgebiet B, die Behandlung von Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung im Anwendungsgebiet B, Anwendung von Palbociclib bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Monotherapie mit Fulvestrant heran.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 22. Juni 2018 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-072) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, in dessen Rahmen dieser in Bezugnahme auf das in der Beratungsanforderung übermittelte geplante Anwendungsgebiet von Palbociclib folgende Aussagen bezüglich der zVT tätigte (2):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei Frauen, **die zuvor eine endokrine Therapie erhielten**, lautet:

B1) für **postmenopausale** Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung,

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

B2) für **prä- und perimenopausale** Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.“

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Im Anwendungsgebiet B, Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten, wurde durch den G-BA im Beratungsgespräch eine Unterteilung in zwei getrennte Populationen vorgenommen: einerseits postmenopausale (B1), andererseits prä- und perimenopausale Patientinnen (B2) (2).

Für die Folgelinienbehandlung postmenopausaler Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs gibt es eine Reihe von zugelassenen endokrinen Therapieoptionen. Die Indikationsangaben in den zugehörigen Fachinformationen ergeben sich aus dem Anwendungsgebiet selbst und den Einschlusskriterien der jeweils zugrundeliegenden Zulassungsstudie(n). Da Tamoxifen zur Zeit der Einführung der Aromatase-Inhibitoren zur Zweitlinienbehandlung den Standard als initiale endokrine Therapie darstellte, beziehen sich alle weiteren Zulassungen zunächst auf eine Vorbehandlung durch Antiöstrogene, mit Tamoxifen als deren klassischen Vertreter. Die durch den G-BA festgelegten zVT-Optionen für Teilanwendungsgebiet B1 geben diese Zulassungen wortgetreu wider: Fulvestrant, Letrozol und Exemestan sind jeweils bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen zugelassen (3-5); die Kombination aus Everolimus und Exemestan nur bei Progression nach Behandlung mit einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor (4, 6). Ohne derartige Einschränkungen sind nur Anastrozol und Tamoxifen selbst zugelassen (7, 8). Die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit von Aromatase-Inhibitoren gegenüber Tamoxifen wurde erst nach deren Zulassung in der Zweitlinie auf Basis der ausgiebigen Datenlage klinischer Studien bewertet (9, 10). Dies führte dazu, dass Aromatase-Inhibitoren in der Gegenwart zunehmend auch in der Erstlinie bzw. bereits in der (neo-) adjuvanten Therapie eingesetzt werden – in der adjuvanten Situation ggf. im Rahmen einer Sequenztherapie und in der metastasierten Situation generell als erste Therapielinie (9). In der aktuellen Situation treffen Label aus Zulassungsstudien, die auf einer eingeschränkten Situation an Behandlungsoptionen beruhen, auf eine neue Versorgungssituation mit erweiterten endokrinen Behandlungsangeboten und komplexen, teilweise uneinheitlichen und nicht immer den Zulassungen entsprechenden Therapiealgorithmen (insbesondere der hohe Empfehlungsgrad in den Leitlinien für den Einsatz von Aromatase-Inhibitoren in adjuvanter

Indikation und Erstlinie bei fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs und die entsprechend starke Präsenz der Aromatase-Inhibitoren in der Behandlungssituation). Auch die in der Zulassungsstudie zu Palbociclib in der Zweit- und Folgelinienbehandlung (PALOMA-3) eingeschlossene Population stellt ein Abbild der aktuellen Versorgungssituation unterschiedlichster Vorbehandlungen dar. Da die Wahl der Therapie im Falle eines Progresses nach übereinstimmender Empfehlung der nationalen und internationalen Leitlinien von der Art der (adjuvanten) Vortherapie und auch von der Länge des progressionsfreien Intervalls abhängt (11, 12), stellen die erwähnten Indikationseinschränkungen zusätzliche Hürden dar, die die Entscheidungsfindung verkomplizieren – ohne, dass dafür immer eine medizinische Rationale zugrunde liegt.

In der aktuellen S3-Leitlinie wird die Behandlung mit Fulvestrant insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatase-Inhibitor empfohlen (11). Fulvestrant entfaltet seine antiproliferative Wirkung auf Brustkrebs vor allem durch kompetitive antagonistische Bindung an den Östrogenrezeptor und eine damit verbundene Blockade der Östrogen-vermittelten Signalwege, die für die Zellproliferation in Brustkrebs entscheidend sind (13-15). Selbst in postmenopausalen Frauen reichen die geringen Mengen an zirkulierenden Östrogenen, die aus der Aromatisierung von Androgenen stammen, aus, um die Proliferation von Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebstumoren zu stimulieren (13, 16). Die relative Bindungsaffinität von Fulvestrant an den Östrogenrezeptor beträgt 89% der Östradiol-Bindung, während die von Tamoxifen nur 2,5% erreicht (14, 17). Die Bindung von Fulvestrant an den Östrogenrezeptor verhindert dessen Translokation in den Nucleus (18) und führt darüber hinaus zu einer Destabilisation des Fulvestrant-Rezeptor-Komplexes und zu einer Herunterregulierung der Östrogenrezeptor-Expression (19). Die antiproliferativen Eigenschaften von Fulvestrant wurden in zahlreichen in vitro Modellen von Östrogen-abhängigen Brustkrebs-Zelllinien (14, 20-23) nachgewiesen, darunter auch in Tamoxifen-resistenten Brustkrebszelllinien (24) sowie in in vivo Xenograft-Modellen (14, 25) und Zellkulturmodellen mit Aromatase-Inhibitor resistenten Zelllinien (26).

Somit kommt es unabhängig von einer zuvor erfolgten Vorbehandlung unter Behandlung mit Fulvestrant zu einer weitgehenden Deaktivierung und Herunterregulierung des Östrogenrezeptors (5, 13). Folglich zeigt sich kein Unterschied, ob zuvor mit Östrogenrezeptor-Antagonisten oder Aromatase-Inhibitoren vorbehandelt wurde. Beide bewirken letztlich das Gleiche: in beiden Fällen wurde biologisch gesehen die Wirkung von Östrogen an einer Hormonrezeptor-positiven Tumorzelle ausgeschaltet.

Entsprechend zeigt sich beim Blick auf die Fachliteratur, dass auch der Begriff „Antiöstrogen“ durchaus nicht einheitlich verwendet wird. Mit Mutschler et al. findet sich z. B. ein namhaftes pharmakologisches Standardwerk, in dem Östrogenrezeptor-Antagonisten wie auch Aromatase-Inhibitoren unter dem Sammelbegriff „Antiöstrogene“ zusammengefasst genannt werden (27).

Der G-BA sah auch im Nutzenbewertungsverfahren zu Palbociclib von 2016/2017 Fulvestrant nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Dies begründete er mit dem Zulassungsstatus von

Fulvestrant, der einen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogentherapie, die entweder adjuvant oder für das fortgeschrittene Stadium erfolgt sein kann, vorsieht (28).

Unter Berücksichtigung „*der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren*“, die den Stellenwert von Fulvestrant in der Versorgungsrealität in der Therapiesituation nach Vorbehandlung mit Aromatase-Inhibitoren hervorgehoben hatten und nach denen Fulvestrant eine geeignete und regelhafte Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt, sah der G-BA jedoch „*einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der Studie PALOMA-3 in seine Entscheidungsfindung einzubeziehen*“ (28, 29).

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers erscheint es somit nachvollziehbar und gerechtfertigt, zur Beantwortung der Fragestellung in **Teilanwendungsgebiet B1** die Resultate zur Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs im Vergleich mit einer Fulvestrant-Monotherapie darzustellen; unabhängig davon, ob diese Patientinnen in der initialen Therapie mit einem Östrogenrezeptor-Antagonisten oder einem Aromatase-Inhibitor behandelt wurden – da dies, wie oben diskutiert, auf die Wirksamkeit von Fulvestrant keinen Einfluss hat und die Versorgungsrealität von Patientinnen in Deutschland reflektiert.

Die durch den G-BA vorgenommene Aufteilung von Anwendungsgebiet B nach Menopausenstatus der Patientinnen in zwei getrennte Teilanwendungsgebiete spiegelt die Empfehlungslage in den aktuell gültigen nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien wider, die diese Unterscheidung ebenfalls treffen. Gemäß Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch sind in der Population der prä-/perimenopausalen Frauen des **Teilanwendungsgebietes B2** Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen. Weiterhin sind die GnRH-Analoga Leuprorelin und Goserelin zugelassen, die jedoch hauptsächlich als Add-on-Therapie zur Ovarialsuppression eingesetzt werden (2). Tamoxifen als einziger für prämenopausale Patientinnen zugelassener Östrogenrezeptor-Antagonist sollte in der Regel bereits in der adjuvanten Behandlung zum Einsatz gekommen sein. Die Evidenz für Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat wird durch den G-BA als nicht ausreichend für eine konkrete Empfehlung betrachtet (2). Laut aktuellen Empfehlungen und Leitlinien (11, 30) besitzt die Kombination aus einem GnRH-Analogen und Tamoxifen den höchsten Empfehlungsgrad; diese ist bei prä-/perimenopausalen Patientinnen somit die empfohlene Therapie in der *Initialbehandlung*. Eine kombinierte Gabe einer endokrinen Therapie mit GnRH-Analogen ist einer Monotherapie mit GnRH-Analogen oder Tamoxifen vorzuziehen (31).

Die höchste Empfehlungsstufe für den Einsatz bei prä-/perimenopausalen Frauen in der *Zweitlinie* nach Progress auf der initialen Therapie besitzt gemäß aktueller S3-Leitlinie eine kombinierte Gabe von GnRH-Analogen zusammen mit Aromatase-Inhibitoren oder Fulvestrant – gegebenenfalls in Kombination mit Palbociclib (11). Auch die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) sprechen sich

allgemein für den Einsatz von Fulvestrant in Kombination mit GnRH-Analoga bei prämenopausalen Patientinnen aus (30). Diese Option stellt somit die erste Wahl als empfohlene und wirksame therapeutische Option für den Einsatz im **Teilanwendungsgebiet B2** dar. Die vom G-BA formulierte zVT „Eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“ berücksichtigt nicht die gleichwertige Empfehlung einer Kombination von GnRH-Analogen+Fulvestrant, die somit ebenfalls gleichwertig als zVT in Betracht kommen sollte. Fulvestrant ist laut Fachinformation auf eine Behandlung von postmenopausalen Frauen eingeschränkt (5). Dennoch ist die Berücksichtigung von Fulvestrant als Option für prä-/perimenopausale Patientinnen durch die Leitlinien evidenzbasiert: Die (durch alle Behandlungsleitlinien sowie auch in der Fachinformation von Palbociclib vorgeschriebene) Begleitmedikation mit GnRH-Analoga überführt die Patientinnen in eine induzierte Postmenopause.

Durch ein GnRH-Analogen wird die Funktion der Ovarien blockiert. Somit entspricht die Funktion der Ovarien einer prämenopausalen Patientin unter GnRH-Analogen der einer postmenopausalen Patientin. Dies stellt auch das grundlegende Therapieprinzip der GnRH-Analoga dar, nicht nur bei malignen sondern auch bei benignen Erkrankungen, wie z. B. der Endometriose.

In der Konsequenz unterscheiden sich die weiteren Behandlungsoptionen in den Empfehlungen der Leitlinien nicht von denen, die bei postmenopausalen Frauen zur Anwendung kommen:

- Aktuelle internationale Behandlungsleitlinien machen keinen Unterschied in der Behandlung prä- und postmenopausaler Patientinnen hinsichtlich der Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Erkrankung in der Folgelinie:
 - „Die Therapie kann somit unter Beibehaltung der ovariellen Suppression in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.“ (11)
 - „In premenopausal women who received a prior endocrine therapy within 12 months, the preferred second-line therapy is ovarian ablation or suppression followed by endocrine therapy as for postmenopausal women.“(32)

Schließlich kommen auch Bartsch et al. in ihrer Auswertung einer einarmigen Studie an 26 prämenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die mit dem GnRH-Analogen Goserelin (3,6 mg alle vier Wochen) in Kombination mit Fulvestrant (250 mg – also deutlich unterhalb der heute als wirksamste Dosis gebräuchlichen 500 mg) in erster bis vierter Therapielinie behandelt wurden, aufgrund der positiven Wirksamkeitsresultate, namentlich einer Clinical Benefit Rate von 58%, zu dem Schluss, dass Fulvestrant in Kombination mit einem GnRH-Analogen eine klinisch bedeutsame Option in der Behandlung prämenopausaler Patientinnen darstellt (33).

Die Wahl der zVT fällt für beide Anwendungsgebiete B1 und B2 auf die Monotherapie mit Fulvestrant (bei prä- und perimenopausalen Patientinnen in Kombination mit einem GnRH-Analogen); dies lässt sich durch die vorstehend dargelegte Argumentation begründen.

Fulvestrant als zVT stellt aufgrund der vorhandenen Evidenz und Leitlinienempfehlungen eine adäquate endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes dar.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation zu Palbociclib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde (1, 2). Als weitere Quellen dienen die indikationsrelevanten Leitlinien und Empfehlungen, die Fachinformationen der indikationsrelevanten Medikationen sowie die bei einer nicht-systematischen Literaturrecherche identifizierte Fachliteratur.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: Juli. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-072. Palbociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms nach endokriner Vortherapie. 20.07.2018.
3. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Letrozol Heumann 2,5 mg Filmtabletten. Stand: September 2017.
4. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Exemestan Pfizer®. Stand: Dezember 2017.
5. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Fulvestrant-ratiopharm® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2017.
6. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor® (Everolimus). Stand: Juni 2017.
7. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Tamoxifen 20 Heumann. Stand: Februar. 2018.
8. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Anastrozol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten. Stand: April. 2014.
9. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev.* 2013;39(5):457-65. Epub 2012/07/31.
10. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute.* 2006;98(18):1285-91. Epub 2006/09/21.

11. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 4.0. 2017.
12. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Annals of Oncology*. 2018;mdy192-mdy.
13. Croxtall JD, McKeage K. Fulvestrant: a review of its use in the management of hormone receptor-positive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Drugs*. 2011;71(3):363-80. Epub 2011/02/16.
14. Wakeling AE, Dukes M, Bowler J. A potent specific pure antiestrogen with clinical potential. *Cancer research*. 1991;51(15):3867-73. Epub 1991/08/01.
15. Buzdar AU, Robertson JF. Fulvestrant: pharmacologic profile versus existing endocrine agents for the treatment of breast cancer. *The Annals of pharmacotherapy*. 2006;40(9):1572-83. Epub 2006/08/17.
16. Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Moriya T, Ito K, Ohuchi N, et al. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2005;12(4):701-20. Epub 2005/12/03.
17. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *The Journal of endocrinology*. 1987;112(3):R7-10. Epub 1987/03/01.
18. Dauvois S, White R, Parker MG. The antiestrogen ICI 182780 disrupts estrogen receptor nucleocytoplasmic shuttling. *Journal of cell science*. 1993;106 (Pt 4):1377-88. Epub 1993/12/01.
19. Osborne CK, Wakeling A, Nicholson RI. Fulvestrant: an oestrogen receptor antagonist with a novel mechanism of action. *Br J Cancer*. 2004;90 Suppl 1:S2-6. Epub 2004/04/20.
20. Coradini D, Biffi A, Cappelletti V, Di Fronzo G. Activity of tamoxifen and new antiestrogens on estrogen receptor positive and negative breast cancer cells. *Anticancer research*. 1994;14(3A):1059-64. Epub 1994/05/01.
21. de Cupis A, Noonan D, Pirani P, Ferrera A, Clerico L, Favoni RE. Comparison between novel steroid-like and conventional nonsteroidal antioestrogens in inhibiting oestradiol- and IGF-I-induced proliferation of human breast cancer-derived cells. *British journal of pharmacology*. 1995;116(5):2391-400. Epub 1995/11/01.
22. DeFriend DJ, Anderson E, Bell J, Wilks DP, West CM, Mansel RE, et al. Effects of 4-hydroxytamoxifen and a novel pure antioestrogen (ICI 182780) on the clonogenic growth of human breast cancer cells in vitro. *Br J Cancer*. 1994;70(2):204-11. Epub 1994/08/01.
23. Lykkesfeldt AE, Madsen MW, Briand P. Altered expression of estrogen-regulated genes in a tamoxifen-resistant and ICI 164,384 and ICI 182,780 sensitive human breast cancer cell line, MCF-7/TAMR-1. *Cancer research*. 1994;54(6):1587-95. Epub 1994/03/15.
24. Hu XF, Veroni M, De Luise M, Wakeling A, Sutherland R, Watts CK, et al. Circumvention of tamoxifen resistance by the pure anti-estrogen ICI 182,780. *International journal of cancer*. 1993;55(5):873-6. Epub 1993/11/11.
25. Osborne CK, Coronado-Heinsohn EB, Hilsenbeck SG, McCue BL, Wakeling AE, McClelland RA, et al. Comparison of the effects of a pure steroidal antiestrogen with those of tamoxifen in a model of human breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(10):746-50. Epub 1995/05/17.

26. Hole S, Pedersen AM, Hansen SK, Lundqvist J, Yde CW, Lykkesfeldt AE. New cell culture model for aromatase inhibitor-resistant breast cancer shows sensitivity to fulvestrant treatment and cross-resistance between letrozole and exemestane. *International journal of oncology*. 2015;46(4):1481-90. Epub 2015/01/28.
27. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Chemotherapie maligner Tumoren. In: *Arzneimittelwirkungen Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie*. 10. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2012.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. 2017.
29. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2018;37:42-51. Epub 2017/11/04.
30. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1*. 2018.
31. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(2):343-53. Epub 2001/02/24.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 1.2018)*. 2018.
33. Bartsch R, Bago-Horvath Z, Berghoff A, DeVries C, Pluschnig U, Dubsy P, et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(13):1932-8. Epub 2012/03/31.

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.

Brustkrebs (Mammakarzinom) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse und tritt nahezu ausschließlich bei Frauen auf; in seltenen Fällen sind auch Männer betroffen (etwa 1% aller Neuerkrankungen) (1). In den meisten Fällen geht die Tumorbildung von den Milchdrüsen oder den Milchgängen der Brustdrüse aus. Mit rund 72.000 prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2018 ist Brustkrebs (Weltgesundheitsorganisation [WHO]-Klassifikation ICD-10 [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision] C50) die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland, wobei noch etwa 6.000 Tumoren in situ (duktales Karzinom in situ) hinzukommen (1). Weltweit wurden im Jahr 2012 schätzungsweise 1,67 Millionen Fälle diagnostiziert (2). Das Lebenszeitrisiko beträgt zwischen 12,3% (3) und 12,9% (1), d. h. etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (4).

Die Ätiologie des Mamakarzinoms ist weitgehend unbekannt, wobei davon auszugehen ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen („multi-step-Karzinogenese“) handelt. Rund 30% der Frauen mit Mammakarzinom weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf, bei 25% dieser Frauen kann eine Keimbahnmutation in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogene BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen werden (5). Eine Loss-of-Function-Mutation oder Deletion des BRCA1-Gens erhöht das Lebenszeitrisiko eines Mammakarzinoms auf durchschnittlich 60%; auch erkranken die Betroffenen rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko (5). Die Mehrheit der Mammakarzinome entsteht jedoch spontan durch somatische Mutation (6).

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind noch unzureichend geklärt, jedoch existiert eine Reihe von Faktoren, deren Bedeutung umfangreich erforscht wurde (7).

Nicht-modifizierbare Risikofaktoren:

- Lebensalter: Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem vierten Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, jedoch sind fast drei von zehn betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt (1, 8).

- Familiäre Belastung für Brustkrebs: Bei 25% der familiär vorbelasteten Frauen kann eine Keimbahnmutation in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogene BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen werden (5).
- Hohe mammographische Dichte: diese erhöht das Risiko für ein Mammakarzinom um das Fünffache (9, 10)

Reproduktive und hormonelle Faktoren:

- Geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit (1)
- Höheres Alter bei der ersten Geburt (1)
- Hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens (frühe Menarche, späte Menopause) (11)
- Kein oder nur kurzes Stillen (1, 11)
- Situationen mit hormonellem Ungleichgewicht bzw. Hormontherapie (hormonelle Kontrazeption, Hormonersatztherapie) (1)

Lebensstilfaktoren:

- Übergewicht/Adipositas sowie kalorienreiche Ernährung mit hohem Anteil an gesättigten Fetten (12)
- Vitamin-D Mangel (13)
- Lebensweise: Rauchen, Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität, Schlafmangel (12, 14, 15)
- Umweltfaktoren, z. B. Exposition zu ionisierender Strahlung insbesondere im frühen Lebensalter (z. B. Morbus Hodgkin im Kindesalter) (7, 12)

Diagnose und klinisches Bild

Ein Mammakarzinom verursacht im Frühstadium normalerweise keinerlei Schmerzen oder sonstige typische Beschwerden. Aus diesem Grund sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms wichtig. Diese erfolgen als ärztliche Tastuntersuchungen ab dem 30. Lebensjahr oder im Rahmen des Mammographie-Screenings, z. B. im 2005 eingeführten Screening-Programm in Deutschland für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren. Bei Auffälligkeiten erfolgt eine Abklärung durch weitere Untersuchungen wie Ultraschalluntersuchungen, gezielte Mammographien (Zielaufnahmen), Kernspintomographie oder Biopsien (Stanz- oder Vakuumbiopsien) (5). Das klinische Bild des Brustkrebses wird durch die lokale Symptomatik der betroffenen Brust bestimmt, welche jedoch meist erst in höheren Stadien auftritt. Im Vordergrund stehen lokale Symptome der Brust wie Änderungen der Brustgröße oder Auftreten von Schwellungen, tastbare Knoten, Hautirritationen oder Einziehung der Haut (Orangenhaut), Schmerzen in Brust oder Brustwarzen, Einziehung (Plateau-Phänomen) oder Sekretion aus der

Brustwarze oder Schwellungen in der Achselhöhle (4, 7). In fortgeschrittenen Stadien kommen Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Leistungsminderung und Müdigkeit hinzu. Fernmetastasen treten häufig in Knochen (bis zu 60% aller Metastasen), Lunge (15-20%) und Leber (5-15%) auf, seltener im Gehirn (5-10%) (16). Zu den aufgrund von Metastasen auftretenden Symptomen gehören, entsprechend dem Ort der Metastasierung, Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen (Knochenmetastasen), Husten und Dyspnoe (Lungenmetastasen), Ikterus und Leberinsuffizienz (Lebermetastasen) oder neurologische Symptome (Hirnmetastasen) (4).

Klassifikation

Anatomische Klassifikation

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

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

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (17)

T-Stadium		N-Stadium		M-Stadium	
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden	NX	regionärer Lymphknoten kann nicht bewertet werden (z. B. im Vorfeld entfernt)	-	-
T0	kein Tumor nachweisbar	N0	keine regionären Lymphknoten befallen	M0	kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ, nicht invasiv	N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Level I, II Lymphknoten	-	-
T1mi	Mikroinvasion ≤1 mm	N2	Metastasen in klinisch fixierten oder zusammenhängenden ipsilateralen axillären Level I, II Lymphknoten oder in ipsilaterale Lymphknoten entlang der Mammaria interna in Abwesenheit von axillären Lymphknotenmetastasen	cM0(i+)	Kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen bei Vorliegen von Tumorzellen/-resten ≤0,2 mm im Blut, Knochenmark oder Lymphknotengewebe, Patient ohne Symptomatik oder Zeichen für Metastasen

T-Stadium		N-Stadium		M-Stadium	
T1	Tumor ≤20 mm	N3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III, axillär) mit oder ohne axilläre Level I, II Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen in ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten mit axillären Level I, II Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Metastasen in axillären Lymphknoten oder Lymphknoten entlang der Mammaria interna	M1	Fernmetastasen klinisch und radiologisch nachweisbar
T2	Tumor >20 mm bis ≤50 mm	-	-	-	-
T3	Tumor >50 mm	-	-	-	-
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut	-	-	-	-
T: Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors; N: Lymphknotenbefall; M: Metastasen					

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

Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms (18)

Stadium	T-Stadium	N-Stadium¹	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (inkl. T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ²	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1 ²	M0

Stadium	T-Stadium	N-Stadium ¹	M-Stadium
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1

¹ T2, T3 und T4 Tumoren mit Mikrometastasen in den Lymphknoten (N1mi) werden für die Stadiengruppierung als N1 kategorisiert.
² T0 und T1 Tumoren mit Mikrometastasen in den Lymphknoten werden als Stadium IB klassifiziert.
T: Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors; N: Lymphknotenbefall; M: Metastasen

Histopathologisches Grading

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

Tabelle 3-3: Grading des Mammakarzinoms (19, 20)

Tubulusausbildung	Kernpleomorphie	Mitoserate	Score
>75%	gering	0-1/HPF (0-9/10 HPF)	1
10-75%	mittelgradig	1-2/HPF (10-19/10 HPF)	2
<10%	hoch	>2/HPF (>20/10 HPF)	3

Summenscore 3-5, Grading G1: gut differenziert
Summenscore 6-7, Grading G2: mäßig differenziert
Summenscore 8-9, Grading G3: schlecht differenziert
HPF: High Power Field.

Molekulare Subtypen

Seit den grundlegenden Arbeiten von Perou und Sorlie vor etwa 15 Jahren (21, 22) wird das Mammakarzinom in vier therapierelevante molekulare Subtypen eingeteilt: Luminal A und B, HER2-enriched und basal-like. Da Genexpressionsmuster noch nicht im klinischen Alltag bestimmt werden, erfolgt die Übertragung der Eigenschaften der Immunhistochemie auf die biologischen Subtypen. So wird ein HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom mit niedriger Proliferation als Luminal-A-like Subtyp bezeichnet (siehe Tabelle 3-4). Der

Nachweis des Rezeptorstatus von Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptoren (PgR) auf den Tumorzellen sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors spielen somit sowohl für die Therapieplanung als auch für die Prognose-Einstufung eine wichtige Rolle (23).

Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern (4, 24)

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition
Luminal A	-	<ul style="list-style-type: none"> • ER- und PgR-positiv • HER2-negativ • Ki67 niedrig
Luminal B	HER2-negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER-positiv und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> • PgR-negativ • Ki67 hoch
	HER2-positiv	<ul style="list-style-type: none"> • ER-positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki67 niedrig oder hoch
Basal like ¹	-	<ul style="list-style-type: none"> • ER- und PgR-negativ • HER2-negativ
HER2-enriched	-	<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER -und PgR-negativ

¹ Weitgehende Überlappung mit dem triplenegativen Karzinom.
ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; Ki67: Antigen Ki-67 (Ki - Kiel); PgR: Progesteronrezeptor.

Prognostische und prädiktive Faktoren

Die folgenden Faktoren beeinflussen die Prognose der Patientin (5, 25, 26):

- Histopathologisches Grading
- Molekulare Subtypen anhand des HR-Status, des HER2-Status und von Proliferationsfaktoren (Ki67, Mitoserate)
- Tumorgöße und Lymphknotenstatus
- Alter, Body-Mass-Index
- Lymph- und/oder Blutgefäßinvasion
- Krankheitsfreies Intervall
- Tumormasse des Rezidivs
- Ausgangstumorstadium

- Zeitraum zur Metastasierung

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

Laut einem Bericht der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Task Force (27) sind die meisten Mammakarzinome ER-positiv (76,3%). Die meisten der ER-positiven Mammakarzinome sind zudem auch Progesteronrezeptor (PgR)-positiv (Tabelle 3-5): so haben bei 83% der Patientinnen (N=118.349) die ER-positiven Mammakarzinome auch einen positiven PgR-Status. Insgesamt zeigten nur etwa 23% der Mammakarzinome einen negativen ER-Status (N=36.826 von insgesamt N=155.175) und davon wiederum sind nur 13% ER-negativ/PgR-positiv (N=4.896) (27). Der Status des Hormonrezeptors ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine adjuvante endokrine Therapie: Rezeptor-negative Tumoren werden als endokrin nicht ansprechbar angesehen (23).

Tabelle 3-5: Verteilung nach HR-Status, modifiziert nach (27)

Gesamt	ER+/PgR+	ER+/PgR-	ER-/PgR+	ER-/PgR-
N=155.175	N=98.463	N=19.886	N=4.896	N=31.930
100%	63,5%	12,8%	3,2%	20,6%
ER: Östrogenrezeptor, PgR: Progesteronrezeptor.				

Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Der Anteil der Brustkrebs-Patientinnen mit einer Überexpression des HER2/neu-Rezeptors (HER2+) liegt bei etwa 15 bis 20% (4, 28, 29). Der HR-positive, HER2-negative Subtyp ist der häufigste Subtyp mit einem Anteil von 66 bis 77% der Patientinnen (30-32). Karzinome der luminalen Subtypen (HR-positiv) zeigen die höchste mediane Überlebenszeit bei Fernmetastasierung (Luminal A: 2,2 Jahre, Luminal B: 1,6 Jahre) und die beste 10-Jahres Überlebensrate (Luminal A: 70%, Luminal B: 54%) (31). Etwa 15 bis 20% der Mammakarzinome sind triplenegativ (Triple Negative Breast Cancer, TNBC), das heißt, es kann keine therapierelevante Expression von ER, PgR und HER2 nachgewiesen werden (33, 34). Die therapeutischen Möglichkeiten sind hier limitiert; zudem sind die aggressiven Tumore häufig schlecht differenziert und weisen ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung auf (33, 35). Triplenegative Tumoren weisen die ungünstigste Prognose auf, mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr für metastasierte TNBC Patientinnen (33, 35, 36).

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem Wechsel des HR- oder HER2-Status kommen bzw. können die Metastasen andere Eigenschaften haben als die Primärerkrankung (37-39). Gemäß zweier retrospektiver Studien (205 Frauen an 20 Institutionen in England und 255 Patientinnen am Europäischen Institut für Onkologie in Italien) führte dies bei 12,1 bis 17,5% der Patientinnen zu einer Änderung des Behandlungsplans (39, 40). Der Wechsel des HR- oder HER2-Status kann einen Einfluss auf die Prognose nehmen und folglich mit einer anderen, evtl. aggressiveren Therapie einhergehen (39, 41, 42). Entsprechend der deutschen

S3-Leitlinie sollte, „wie bei der Primärdiagnostik eines Mammakarzinoms, vor Festlegung der Therapie auch beim Rezidiv die histologische Sicherung – sofern technisch durchführbar mittels perkutaner minimalinvasiver Biopsieverfahren – angestrebt werden“ (5). Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Empfehlungen der AGO und den Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO) wider (25).

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

Häufigkeit und Prognose des lokal fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms

Insgesamt erkranken in Deutschland jährlich rund 72.000 Frauen an Brustkrebs (Prognose 2018) (1, 43). Wird der Tumor rechtzeitig erkannt und gemäß der Leitlinienempfehlungen richtig behandelt, sind viele der Brustkrebsfälle dank der in den letzten Jahren verbesserten Therapiemöglichkeiten heilbar. Viele Patientinnen werden heute durch flächendeckende Programme mit verbesserten Methoden zur Frühdiagnostik in einem frühen Stadium der Erkrankung diagnostiziert und bleiben nach kurativer Therapie des primären Mammakarzinoms mit einer mehrjährigen adjuvanten endokrinen Therapie rezidivfrei (5). Anders als bei vielen anderen Krebstypen muss jedoch bei Brustkrebs nach Behandlung der Primärerkrankung auch nach längerer Zeit noch mit dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Metastasen gerechnet werden. Eine Analyse des Tumorregister München (TRM) aus den Jahren 1978 bis 2003 zeigt, dass von insgesamt 33.771 M0-Patientinnen, die in den Jahren 1978 bis 2003 mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose 5.490 (16%) Patientinnen Metastasen entwickelten (44). Allerdings konnte auch festgestellt werden, dass der Anteil der Metastasierung rückläufig ist (siehe Abschnitt 3.2.3), was dem flächendeckenden Screening sowie den verbesserten Behandlungsoptionen im adjuvanten Stadium zugeschrieben wird. Die aktuellste Metastasierungsrate bezogen auf den Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose beträgt gemäß Daten des TRM 11,6% (45). Die Rate der Metastasierung unterscheidet sich zwischen den verschiedenen intrinsischen Subtypen. Demnach wurde von allen Patientinnen mit einem Luminal A-like Tumor nach fünf Jahren lediglich bei 2% ein Lokalrezidiv, bzw. eine Fernmetastase diagnostiziert, dagegen hatten 10% der HER2-positiven (non-Luminal) Patientinnen und 13% der triplenegativen Patientinnen ein Lokalrezidiv und 10% bzw. 14% eine Fernmetastase (46).

In den meisten Industrieländern liegt aufgrund der intensivierten Früherkennung und Aufklärung sowie der verbesserten Screening-Methoden der Anteil von Brustkrebsfällen, die bei Erstdiagnose bereits Fernmetastasen aufwiesen, bei 5 bis 10% (1, 47). Die Prognose des metastasierten Brustkrebses ist, verglichen mit frühen Stadien, schlecht. Das mediane Überleben nach initialer Diagnose liegt bei 20 bis 28 Monaten, wobei die Dauer wesentlich von der Art der Metastasierung und der Tumorbiologie abhängt (48, 49). In Deutschland sterben

pro Jahr rund 18.000 Frauen an metastasiertem Brustkrebs (1, 49). Die 5-Jahres Überlebensrate beträgt nach Angaben des TRM ab Progression 50,4% beim Lokalrezidiv, 34,1% beim Lymphknotenrezidiv und 19,7% bei Metastasierung (beobachtetes Überleben von 9.600 Patienten (Frauen) im Zeitraum von 1988 bis 2015) (45). Insgesamt liegt die relative 5-Jahres Überlebensrate nach initialer Diagnose des metastasierten Brustkrebs bei 25,8% (45). Die Dauer der Krankheitskontrolle unter einer endokrinen Erstlinienmonotherapie im fortgeschrittenen Stadium beträgt ca. 9 bis 15 Monate und verkürzt sich in folgenden Therapielinien weiter (50-58).

Palliative Therapieziele beim lokal fortgeschrittenen/ metastasierten Mammakarzinom

Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist trotz verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung unwahrscheinlich oder nur in Einzelfällen zu erreichen. Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation sind rein palliativ: Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Krankheitskontrolle, Verlängerung der progressionsfreien Zeit, Symptomlinderung, Optimierung der Lebensqualität, Stabilisierung des Gesundheitszustandes, Schmerzminderung und Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen der Therapie (4, 5, 7, 25, 43, 59-61). Das oberste Therapieziel der individualisierten Behandlung sollte die langfristige Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und maximale Symptomkontrolle sein (4, 59, 60). Therapieentscheidungen in der palliativen Situation sind das Ergebnis einer mitunter schwierigen Nutzen-Risiko-Abwägung und müssen das Alter und die häufig auftretenden Begleiterkrankungen ebenfalls berücksichtigen. Bei 44% der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom treten Begleiterkrankungen auf, 28% davon weisen eine kardiale Begleiterkrankung auf (62). Gegebenenfalls werden auch weitere supportive, palliative Maßnahmen zugezogen, wie adäquate Schmerztherapie, Antidepressiva und eine psychosoziale Patientenberatung, um die Begleitsymptome in der metastasierten Situation zu lindern (63). Eine Krankheitsprogression selbst geht häufig mit psychischer Belastung wie Trauer und Depression einher; eine Verlängerung der Krankheitskontrolle bzw. Verlangsamung der Krankheitsprogression verzögert somit gleichzeitig das Auftreten neuer oder verstärkter Symptome und verlängert die Zeit bis zur Notwendigkeit von Therapieumstellungen mit neuen, beeinträchtigenden Nebenwirkungen oder Krankenhausaufenthalten (63). Wesentliche Aufgabe der klinischen Forschung ist es daher, weitere wirksame und verträgliche (Kombinations-) Therapien zu entwickeln, die auch das Auftreten einer möglichen Resistenz bei endokriner Therapie (primäre bzw. sekundäre Resistenz) verhindern bzw. möglichst lange verzögern können (52).

Derzeitige Behandlungsstandards

Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl und als Behandlungsstandard (4, 5, 25, 33, 43, 49, 60, 64-67).

Der Stellenwert der endokrinen Therapie als Behandlungsstandard unabhängig vom Metastasierungsort wird in internationalen Leitlinien auch für HR-positive, HER2-negative Patientinnen mit viszeralen Metastasen betont (43). Es konnte gezeigt werden, dass eine endokrine Therapie bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen eine vergleichbare Wirksamkeit wie bei Patientinnen ohne viszerale Metastasen aufweist, sofern kein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild vorliegt (68).

Zur Therapie von prä- und perimenopausalen Frauen liegen deutlich weniger Daten als für postmenopausale Patientinnen vor. Im lokal fortgeschrittenen/metastasierten Stadium wird bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom eine Suppression der ovariellen Funktion und eine gleichzeitige endokrine Therapie in Anlehnung an postmenopausale Behandlungsrichtlinien empfohlen (5). Die durch die medikamentöse Ovarsuppression erzielte zumindest temporäre Änderung des Menopausenstatus bei einer prämenopausalen Patientin zu einer postmenopausalen Patientin erlaubt somit, dass sich die weiteren Behandlungslinien in den Empfehlungen der Leitlinien nicht von denen, die bei postmenopausalen Frauen zur Anwendung kommen, unterscheiden (5, 43, 69). Beim metastasierten Mammakarzinom kann nach Empfehlung der S3-Leitlinie und der AGO auch in der Prämenopause eine Ovarsuppression zusammen mit einem Aromatase-Inhibitor oder Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib zum Einsatz kommen (5, 25).

Bei der postmenopausalen Patientin sind steroidale oder nicht-steroidale Aromatase-Inhibitoren die Therapie der Wahl, alternativ Tamoxifen. Bei Ansprechen auf eine endokrine Therapie wird diese bis zur Progression beibehalten. Bei Progression sollten zunächst alle alternativen endokrinen Substanzen eingesetzt werden. Eine Umstellung auf eine zytostatische Therapie sollte erst nach Ausschöpfung aller endokrinen Behandlungsmaßnahmen erfolgen (5, 49). Fulvestrant stellt in den aktuellen Leitlinien ebenfalls eine Behandlungsalternative in der Erstlinie und den Folgelinien dar (4, 5, 25, 43, 69). Nach Progress kann auch die Kombination von Letrozol oder Fulvestrant mit einem Zyklin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (Cyclin-dependent Kinases 4/6, CDK4/6)-Inhibitor eingesetzt werden (5). Die AGO sieht neben anderen Kombinationstherapien eine Behandlung mit Fulvestrant oder Letrozol zusammen mit Palbociclib als Therapieoption mit dem höchsten Empfehlungsgrad (25).

Die Zielpopulation von Palbociclib umfasst Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs und ist in zwei Anwendungsgebiete aufgeteilt (vgl. Abschnitt 3.1.1). Das vorliegende Modul 3B bezieht sich auf das Anwendungsgebiet B: die Anwendung von Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

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.

Die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem/metastasiertem Mammakarzinom stellt eine große Herausforderung mit entsprechend hohem medizinischen Bedarf dar (70).

Durch Erfolge in der adjuvanten Behandlung konnte die Überlebenszeit von Patientinnen mit Mammakarzinom verlängert und die Rate an Metastasierungen gesenkt werden (44). Damit verbunden fand allerdings über die Zeit eine negative Selektion von Patientencharakteristika statt, d. h., dass die Patientinnen, die unter den verbesserten Therapiebedingungen noch Metastasen ausbilden, überwiegend diejenigen sind, die bereits zur Erstdiagnose das ungünstigere Risikoprofil aufwiesen (71).

Zudem hat laut Auswertungen des TRM eine Verschiebung in der Art der Metastasierung stattgefunden: Insbesondere „leichtere“ Fälle von Metastasierung, die Knochenmetastasen, werden durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, sodass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Leber- und Hirnmetastasen stattfindet (44). Diese Faktoren tragen dazu bei, dass sich trotz verbesserter Behandlungsoptionen die Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten im metastasierten Stadium in den letzten 20 bis 30 Jahren nicht verbessert hat. (49, 72, 73). Momentan liegt demnach der höchste Bedarf für verbesserte Therapieoptionen des Mammakarzinoms in der metastasierten Situation (71). Ziele einer effektiven Behandlung im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium umfassen u. a. den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität, maximale Symptomkontrolle, die Verhinderung schwerer Komplikationen, eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und, wenn möglich, auch eine Verlängerung der Lebenszeit (3, 5, 43, 74).

Nach aktuellem Stand gilt die endokrine Therapie mit den verschiedenen Vertretern der Substanzklasse Antiöstrogene (Östrogenrezeptor-Antagonisten und Aromatase-Inhibitoren) international als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit („Goldstandard“) bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs - auch in Kombination mit CDK4/6 Inhibitoren. Unter der Voraussetzung einer gleichzeitigen Suppression der ovariellen Funktion (z. B. durch ovarielle Ablation oder den Einsatz von GnRH-Analoga) gilt dies auch für prä- und perimenopausale Patientinnen (5). Erst nachdem alle endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sind sowie in Situationen, die eine rasche Remission erfordern, erscheint der Einsatz von Chemotherapeutika mit allen damit verbundenen Toxizitäten gerechtfertigt (43, 75). Eine Chemotherapie geht oftmals mit einer kurz- und langfristig verminderten

Lebensqualität und starken Nebenwirkungen einher (25, 76, 77) und ist häufig mit Angst vor einer Therapie verbunden (78).

Ein Nachteil der endokrinen Therapien ist jedoch das häufige Auftreten von Resistenzen. Bis zu 50% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom sprechen initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz (79-85). Beide Formen der Resistenz stellen nach wie vor eine erhebliche klinische Herausforderung dar. Eine primäre oder de novo Resistenz liegt vor, wenn ein Rückfall während der ersten beiden Jahre einer adjuvanten endokrinen Therapie auftritt oder bei einem Progress während der ersten sechs Monate einer endokrinen Erstlinientherapie im metastasierten Stadium (43). Bei einer sekundären Resistenz tritt der Rückfall entweder während adjuvanter endokriner Therapie nach Ablauf der ersten beiden Jahre oder innerhalb der ersten zwölf Monate nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie auf oder es gibt einen Progress mindestens sechs Monate nach Beginn einer endokrinen Erstlinienbehandlung im metastasierten Stadium (43).

Resistenzen gegenüber den endokrinen Therapien entstehen durch zelluläre Ausweichmechanismen, die die medikamentöse Blockade des Östrogenrezeptor-Weges durch eine Aktivierung alternativer Signalwege umgehen. Häufig führt dies zu einer hohen Aktivität der CDK4/6, die das Fortschreiten des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase regulieren. Für die Therapie des HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen/metastasierten Mammakarzinoms wurden daher nicht-endokrine Wirkstoffe entwickelt, die in Kombination mit einer endokrinen Therapie zusätzlich den PI3K/mTOR-Signalweg (z. B. Everolimus) oder eine Zellzyklusdysregulation auf der Ebene der erhöhten CDK4/6-Aktivität (z. B. Palbociclib) inhibieren (86-89).

Palbociclib (PD-0332991) ist ein zielgerichtetes small molecule und ein reversibler, oral-applizierbarer, hoch selektiver CDK4/6-Inhibitor. Als erster Vertreter der Wirkstoffgruppe der CDK4/6-Inhibitoren verhindert Palbociclib die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese und Hyperproliferation der Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase, vorzugsweise in luminalen Brustkrebszellen (90, 91). Ein weiterer Wirkmechanismus, der durch Proteasom-Aktivierung vermittelt wird, ist die Induktion eines Zustands zellulärer Seneszenz (92). In präklinischen Studien konnten synergistische Effekte mit dem selektiven Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen gezeigt werden. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Zellen mit Resistenzen gegen Antiöstrogen-Therapie sowohl auf Palbociclib alleine als auch auf die Kombinationstherapie ansprechen (90). Hier schließt Palbociclib eine therapeutische Lücke. Durch Kombination mit einer endokrinen Therapie werden Resistenzen verzögert und die Wirksamkeit im Vergleich zur endokrinen Monotherapie erhöht.

Das Potential und die Effektivität von Palbociclib in der metastasierten Situation wurde in den klinischen Studien PALOMA-1, -2 und -3 bei Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom überprüft und bestätigt (93-96). In vorbehandelten Patientinnen führt die Kombination von Palbociclib plus Fulvestrant im Vergleich mit Fulvestrant alleine zu einem signifikant

verlängerten progressionsfreien Überleben bei gleichzeitig gut tolerier- und behandelbarem Toxizitätsprofil unter Beibehaltung der allgemeinen Lebensqualität (95).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Mammakarzinom wird nach der ICD-10, German Modification, als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, [Mamma]) codiert und erfasst (97).

Für Deutschland existiert bislang noch keine vollständige und flächendeckende Erfassung aller Krebserkrankungen. Diese erfolgt vielmehr in den Krebsregistern der einzelnen Bundesländer. Alle epidemiologischen Krebsregister Deutschlands sowie die im RKI angesiedelte Dachdokumentation Krebs arbeiten in der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zusammen und verfassen länderübergreifende Berichterstattungen, wie den in periodischer Abfolge publizierten Bericht „Krebs in Deutschland“. Das RKI und das Deutsche Statistische Bundesamt (Destatis) sind gemeinsame Träger der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und publizieren alle zwei Jahre den Report „Gesundheit in Deutschland“ (1).

Mit rund 72.000 prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2018 ist der Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mindestens 6000 in situ Tumoren (1). Brustkrebs ist zudem die häufigste Todesursache bei deutschen Frauen. Der Anteil an der tumorbedingten Letalität beträgt 17,4%. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (1).

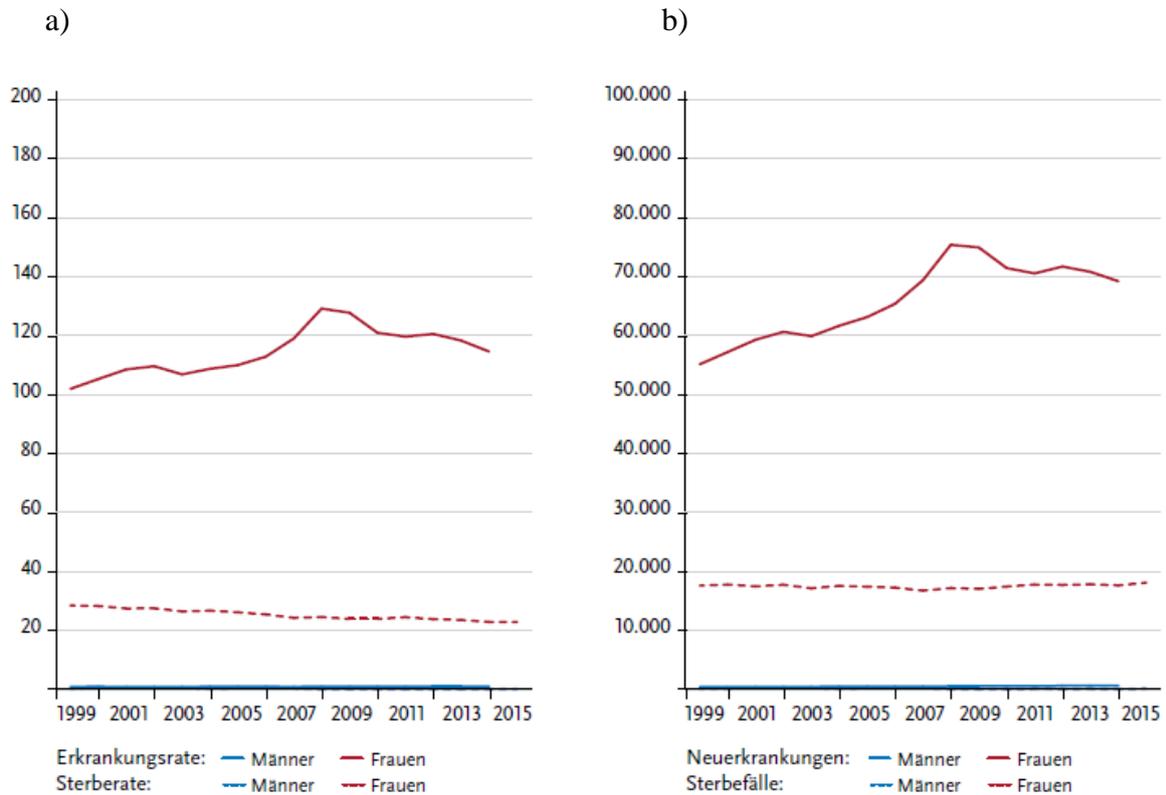
Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

Abbildung 1: a) Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2015; b) Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999 bis 2015

Quelle: (1).

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

Es konnten vermehrt Tumoren im Frühstadium entdeckt werden. Dagegen war die Rate der fortgeschrittenen Tumoren (Stadium II bis IV nach UICC-Klassifikation) nach vorübergehendem Anstieg zuletzt deutlich rückläufig und ist 2011 erstmals leicht unter das Ausgangsniveau gesunken (98).

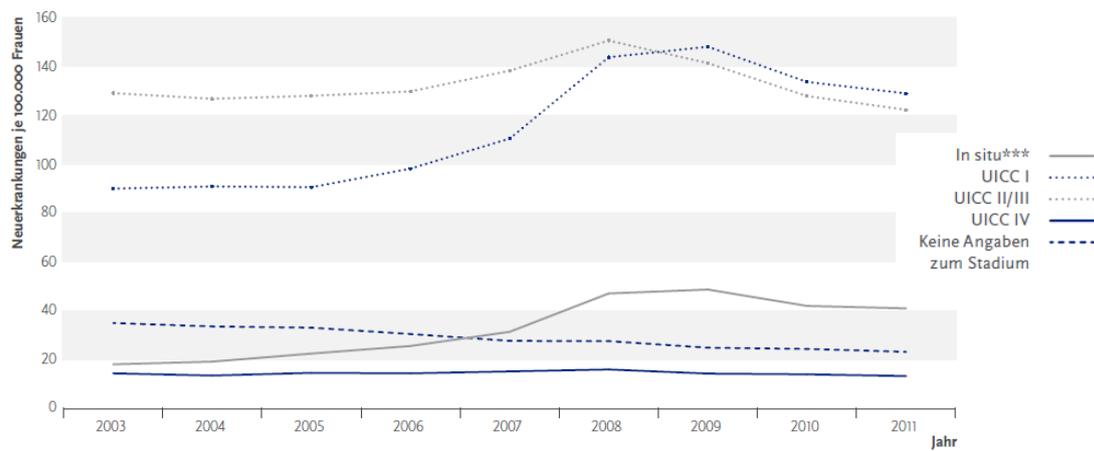


Abbildung 2: Altersstandardisierte Brustkrebsneuerkrankungsrate nach UICC-Stadien für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland (alte Europastandard-Bevölkerung) 2003 bis 2011

Datenbasis: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI.

Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem vierten Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 Jahren, jedoch sind fast drei von zehn betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt (1, 8).

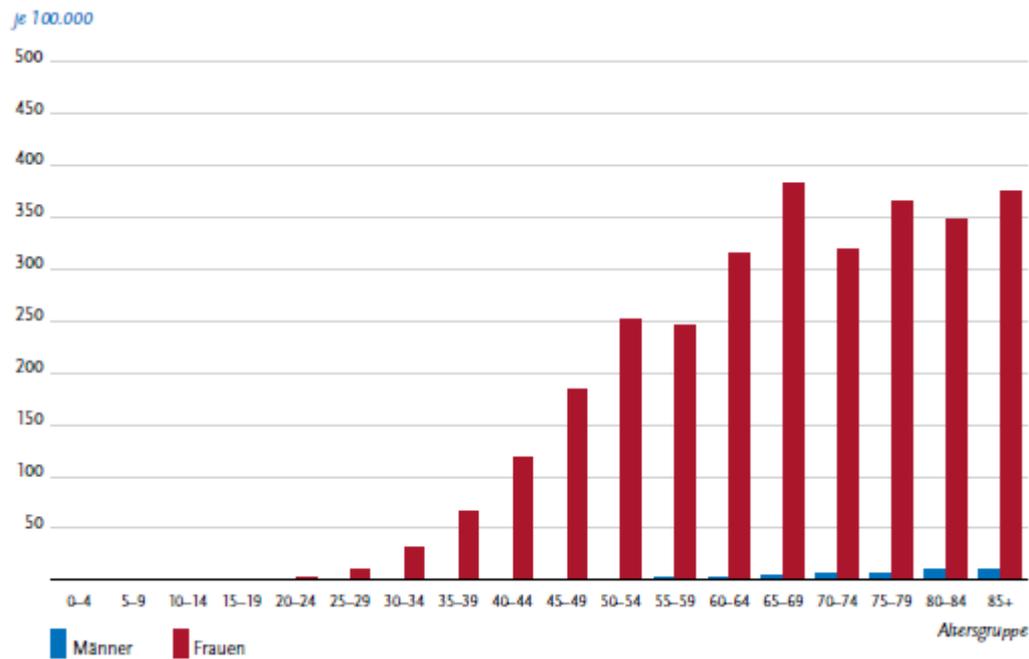


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2013 bis 2014

Quelle: (1).

Durch Verbesserungen der Früherkennung und Fortschritte in der Therapie konnten zum einen die Überlebenschancen verbessert werden, zum anderen zeichnet sich ein Rückgang in der Erkrankungsrate an fortgeschrittenen Tumoren ab (1). Die Brustkrebs-Mortalitätsrate ist in Deutschland seit Ende der 1990er Jahre rückläufig (1). Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) liegt derzeit die Wahrscheinlichkeit, die ersten fünf Jahre nach einer Brustkrebsdiagnose zu überleben bei 88% (relative 5-Jahres Überlebensrate bei Frauen, 2013-2014) (1).

Bisher nicht verbessert hat sich die Überlebenszeit der Frauen, bei denen metastasierter Brustkrebs diagnostiziert wird. Dies wird durch eine negative Selektion von Risikofaktoren im Zuge einer verbesserten adjuvanten Therapie und damit aggressiver werdenden Erkrankungen bedingt (71). Insbesondere „leichtere“ Fälle von Metastasierung, die Progression durch Knochenmetastasen, wird durch Verbesserungen in der Früherkennung und der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Leber- und Hirnmetastasen stattfindet (44).

Die beobachtete 5-Jahres Überlebensrate wird derzeit von Tumorzentrum München mit 19,7% bei Patientinnen mit einer Metastase als erster Progression angegeben (45). Diese Angabe deckt sich mit der Auswertung des Tumorregisters des Saarlands von Patienten, die 1972 bis 2007 mit Brustkrebs diagnostiziert wurden. Während das altersstandardisierte relative 5-Jahres Überleben für Frauen mit invasivem Brustkrebs in den letzten drei Dekaden auf 83% anstieg (2004 bis 2008), hat sich das altersstandardisierte relative 5-Jahres Überleben für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs nicht verändert und ist mit ca. 21% gleich geblieben (72).

Anwendungsgebiet von Palbociclib

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

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

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

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

Das vorliegende Dokument bezieht sich auf Anwendungsgebiet B und damit auf Frauen (prä-/peri- und postmenopausale) mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die bereits eine Behandlung erhalten haben. Es wird für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

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

- 1) Schritt 1: Patientinnen mit Brustkrebs gesamt
- 2) Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs
- 3) Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs
- 4) Schritt 4: Unterscheidung der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs nach Menopausenstatus (prä-/peri- bzw. postmenopausal)
- 5) Schritt 5: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die eine Zweitlinientherapie erhalten

Schritt 1: Patientinnen mit Brustkrebs gesamt

Zur epidemiologischen Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation wird von der Gesamtzahl der an Brustkrebs erkrankten Frauen in Deutschland ausgegangen. Da weder in den öffentlich verfügbaren Quellen des RKI noch in denen der Landesregister Angaben für die Jahresprävalenz von Brustkrebs für das Jahr 2018 zu finden waren, wurde die

prognostizierte Inzidenz des RKI für das Jahr 2018 als Untergrenze gewählt. Diese beträgt 71.900 Brustkrebs-Neuerkrankungen im Jahr (1).

Als Obergrenze wurde die 5-Jahres Prävalenz mit 311.400 (RKI für 2014) zugrunde gelegt (Tabelle 3-6).

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2018)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2014)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		71.900	311.400

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

	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	670	70.820	650	69.220	700	71.900
rohe Erkrankungsrate ¹	1,7	172,0	1,6	167,7	1,8	173,0
Standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	1,1	118,3	1,1	114,6	1,1	116,5
mittleres Erkrankungsalter ³	72	64	71	64	2015	
Sterbefälle	156	17.853	134	17.670	159	18.136
rohe Sterberate ¹	0,4	43,4	0,3	42,8	0,4	43,7
Standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,2	23,6	0,2	23,0	0,3	23,0
mittleres Sterbealter ³	74	74	73	74	75	75
	5 Jahre		10 Jahre			
Prävalenz (2014)	2.400	311.400	3.800	559.900		
absolute Überlebensrate (2013 – 2014) ⁴	60	79 (79-81)	45	66 (64-68)		
relative Überlebensrate (2013 – 2014) ⁴	73	88 (87-88)	69	82 (81-83)		

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

Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs

Aus der geschätzten Anzahl der Brustkrebspatientinnen in Deutschland mit der Anzahl von Neuerkrankungen für 2018 (71.900) als Unter- und der 5-Jahres Prävalenz (311.400) als Obergrenze, folgt die Ableitung für das fortgeschrittene/metastasierte Stadium. Unter dem Begriff „lokal fortgeschritten/metastasiert“ entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes werden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung zusammengefasst, d. h. einem nicht-operablen, mit kurativer Intention resektablem oder durch Strahlentherapie behandelbarem Primärtumor oder Rezidiv. Als nicht-kurabel wird hier zum Zweck der Ableitung der Patientenzahl der Zielpopulation ein Lymphknotenbefall N3 (damit UICC-Stadium IIIC) angesehen, der definiert ist durch: ≥ 10 Lymphknoten der Axilla und/oder Befall infra- oder supraklavikulärer Lymphknoten. Aufgrund dessen besteht für die Patientinnen ein extrem hohes Risiko für eine Metastasierung. Die Tumorausdehnung dagegen erlaubt – für sich gesehen (z. B. T4 im UICC-Tumorstadiums IIB) – keine verlässliche Prognose auf das mögliche Therapieziel (kurativ oder palliativ). Metastasierter Brustkrebs geht in die UICC-Klasse IV ein (4).

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

Anteil de novo Metastasierungsrate

Die Angaben der einzelnen Landesregister liegen zwischen 5 und 7,2% für de novo Metastasierungen. Der Mittelwert aus allen Registern für den Anteil an primär metastasiertem Brustkrebs beträgt 6,1%, wobei die Angabe aus dem Tumorregister Schleswig-Holstein mit 7,2% am höchsten liegt (1, 99-103). Diese Zahl wird den weiteren Berechnungen zugrunde gelegt und stellt eher eine konservative Schätzung dar. Im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Analyse des TRM, die 8.228 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom (diagnostiziert zwischen 2000 und 2014) einschloss, wurde die Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen dargestellt. Demnach wiesen Luminal A-like Tumoren mit ca. 3% den geringsten Grad primärer Fernmetastasierung auf, gefolgt vom triplenegativen Subtyp (6%) und vom Luminal B-like (HER2-negativ) Subtyp mit 7,2%. Der höchste M1-Anteil fand sich bei den HER2-positiven Subtypen (Luminal B-like [HER2-positiv] mit 10% und HER2-positiv [non-Luminal] mit 13%) (104). Aus dieser Aufspaltung nach Subtypen wird deutlich, dass die Luminal A-like Tumoren der Zielpopulation mit 3% sowie der Luminal B-like (HER2-negative) Subtyp mit 7,2% eine verhältnismäßig geringere Metastasierung bei Erstdiagnose aufweisen als die anderen Subtypen. Da sich die Angabe des Tumorregisters Schleswig-Holstein von 7,2% aus der Gesamtheit aller Subtypen ergibt, ist dies ein weiteres Argument dafür, dass die Zahl eher eine Überschätzung darstellt.

In einem Übersichtsartikel zu Brustkrebs-Metastasen wird eine Metastasierungsrate bei Erstdiagnose von 6 bis 10% angegeben (52, 105), allerdings bezieht sich diese Publikation auf die Vereinigten Staaten.

Anteil Metastasierungsrate im Verlauf

Die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von Metastasen bezogen auf Patientinnen, die bei Primärdiagnose noch frei von Metastasen waren (M0), sowie die Art der Metastasen haben dagegen im Verlauf der letzten Jahre eine Wandlung unterlaufen. Dies wird in einer Analyse von Daten des TRM aus den Jahren 1978 bis 2008 belegt. Von insgesamt 33.771 M0-Patientinnen, die in den Jahren 1978 bis 2003 mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, entwickelten innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose 5.490 (16%) Metastasen (44). Durch weitere Unterteilung der Daten in drei verschiedene Erhebungsphasen konnte festgestellt werden, dass der Anteil der Metastasierung rückläufig ist. Eine Tatsache die dem flächendeckenden Screening sowie den verbesserten Behandlungsoptionen im adjuvanten Stadium zugeschrieben wird: Während in der Phase von 1978 bis 1984 insgesamt 27% der M0-Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre Metastasen entwickelten, waren es im Zeitraum von 1995 bis 2003 nur noch 15% ($p < 0,0001$). Gleichzeitig fand aber ein Wandel zugunsten der hochletalen Lebermetastasen und der Metastasen des zentralen Nervensystems statt, sodass sich die Prognose für die Patienten, die an Metastasen erkranken, nicht verbessert hat.

Da die Metastasierungsrate von der Vorbehandlung in der adjuvanten Therapiesituation abhängig ist, und gerade in der Behandlung der Primärerkrankung in den letzten Jahren große therapeutische Erfolge erzielt wurden, ist es momentan nicht möglich eine genaue Angabe zu einer derzeit aktuellen Metastasierungsrate zu machen. Es wird hier näherungsweise die aktuellste Metastasierungsrate bezogen auf den Zeitraum von fünf Jahren nach Diagnose des TRM mit 11,6% herangezogen (45). Nach einer Aufspaltung gemäß intrinsischer Subtypen aus oben genannter Analyse des TRM (siehe unter: Anteil de novo Metastasierung) liegt die Rate an Metastasierung von M0 zu M1 für Patientinnen mit Luminal A-like Tumor lediglich bei 3%, für Luminal B-like (HER2-negativ) bei ca. 6% (46). Damit stellt der subtypenübergreifende Wert von 11,6% eher eine Überschätzung dar. Dieser Wert wird gestützt durch die Angabe von 10% für Metastasierungen, die aus der Analyse einer repräsentativen Zentrumsbefragung an 25% aller Einrichtungen in Deutschland aus dem Jahr 2014 hervorgeht (62).

Aus einem Anteil von 7,2% Patientinnen mit Metastasierung bei Erstdiagnose, die ebenfalls einen konservativen Ansatz darstellt, da der Wert aus Schleswig-Holstein den höchsten unter den Landesregistern darstellt, und einer Wahrscheinlichkeit von 11,6%, aus einer diagnostizierten M0-Erkrankung Metastasierung zu entwickeln, ergibt sich eine Rate an Metastasierung von 18,8%.

Anteil fortgeschrittene Brustkrebserkrankungen mit nicht-kurativer Intention

Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium gemäß Label werden am besten durch das UICC-Stadium IIIC abgebildet. In die Zulassungsstudien wurden nur Patientinnen aufgenommen, die nicht mehr für eine Resektion oder Radiotherapie mit einer kurativen Intention geeignet waren (106). Diese Situation wird am besten durch einen Lymphknotenbefall von N3 und damit UICC-Stadium IIIC abgebildet, wohingegen die Tumorausdehnung alleine (z. B. T4 in UICC-Stadium IIIB) weniger für eine Prognose hinsichtlich kurativer oder palliativer Intention geeignet ist.

Eine entsprechende Differenzierung des UICC-Stadiums III in A, B und C weist ausschließlich das Krebsregister von Baden-Württemberg aus. Im Jahresbericht 2009 des Krebsregisters von Baden-Württemberg werden von 3.687 Brustkrebs-Patientinnen 132 dem Stadium IIIC zugeordnet. Dies entspricht einem Anteil von 3,6% an allen Brustkrebserkrankungen (101).

Fazit Anteil lokal fortgeschrittener/metastasierter Brustkrebs

Zur Berechnung des Anteils an lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs werden im Folgenden die Raten für das lokal fortgeschrittene UICC-Stadium IIIC (3,6%) und das metastasierte Stadium (18,8%) addiert, sodass sich ein Anteil von 22,4% ergibt.

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2018)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2014)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		71.900	311.400
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	Anteile 3,6% + 18,8% =22,4%	16.106	69.754

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

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

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2018)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2014)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		71.900	311.400
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	22,4%	16.106	69.754
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	64,5%	10.388	44.991
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.			

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

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

zu a):

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

Alter	Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - NEUERKRANKUNGEN (INZIDENZ 2014) [Datenstand Juli 2017]
0-4	0
5-9	0
10-14	2
15-19	0
20-24	39
25-29	236
30-34	808
35-39	1.480
40-44	3.127
45-49	6.093
50-54	8.308
55-59	6.766
60-64	7.843
65-69	7.416
70-74	7.354
75-79	7.906
80-84	4.700
85+	5.342
Gesamt	67.420
Gesamt 50+	55.635
%50+	82,50
% <50	17,50

Da die genaue Verteilung innerhalb der Gruppe 50 bis 54 nicht ersichtlich ist, wird die Untergrenze für den Menopauseneintritt konservativ mit einem Alter von 50 Jahren angesetzt (zahlreiche Patientinnen mit einem Mammakarzinom können in Folge der Therapien auch früher in die Menopause eintreten). Die Verwendung der Untergrenze wird gestützt durch die Angabe der Deutschen Menopausegesellschaft e.V. mit einem Menopausenalter von

durchschnittlich 51 bis 52 Jahren (110). Mit dem cut-off von 50 Jahren wird so ein Anteil von 82,5% postmenopausalen Frauen an allen Brustkrebserkrankungen ermittelt bzw. 17,5% an prä- oder perimenopausalen Frauen.

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

Tabelle 3-8: Altersverteilung nach 5-Jahres Altersklassen für 2007 bis 2015 (Death Certificate Only) (8)

Alter	Anzahl
0-4	0
5-9	0
10-14	0
15-19	0
20-24	15
25-29	150
30-34	386
35-39	900
40-44	2.018
45-49	3.289
50-54	3.757
55-59	3.436
60-64	4.187
65-69	4.827
70-74	4.153
75-79	3.315
80-84	2.324
85+	2.720
Gesamt	35.477

Bei Einschluss der 50- bis 54-Jährigen in die Population der postmenopausalen Frauen ergibt sich eine Rate von b) 80,95% postmenopausalen Patientinnen an der Gesamtzahl der 2007 bis 2015 im TRM erfassten Brustkrebsfälle.

Von den beiden ermittelten Werten für den Anteil von postmenopausalen Frauen an allen Brustkrebserkrankungen, a) 82,5% über GEKID/Destatis und b) 80,95% aus Daten des TRM, wurden für die weitere Berechnung der Zielpopulation die Zahlen des GEKID zugrunde gelegt, da die GEKID-Daten eine repräsentative Abbildung aller Landesregister bieten.

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2018)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2014)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		71.900	311.400
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem Brustkrebs	22,4%	16.106	69.754
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	64,5%	10.388	44.991
Schritt 4: prä-/perimenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	17,5%	1.818	7.873
Schritt 4: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	82,5%	8.570	37.118
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.			

Im Folgenden werden für die Ableitungen der Zielpopulation prä-/peri- bzw. postmenopausale Frauen in getrennten Tabellen dargestellt.

Schritt 5: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die eine Zweitlinientherapie erhalten

In der Therapiesituation der Krankheitsprogression nach endokriner Vorbehandlung wird in den Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht (111).

Die Anteile von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Folgebehandlung erhalten, wurden einer Analyse von Daten des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) entnommen. In einer fortlaufenden, prospektiven, nationalen, multizentrischen Beobachtungsstudie wurden von 2007 bis 2015 4.507 Patientinnen rekrutiert. Von den 1.395 Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und dokumentiertem Tumor-Subtyp, die eine palliative Behandlung begannen, hatten 54% einen HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus. Mindestens 74% dieser Patientinnen erhielten eine Zweitlinienbehandlung (112).

Prä-/perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die eine Zweitlinientherapie erhalten

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2018)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2014)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		71.900	311.400
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	22,4%	16.106	69.754
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	64,5%	10.388	44.991
Schritt 4: prä-/perimenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	17,5%	1.818	7.873
Schritt 5: prä-/perimenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine Zweitlinientherapie erhalten	74%	1.345	5.826
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor			

Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die eine Zweitlinientherapie erhalten

		Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2018)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2014)
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		71.900	311.400
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs	22,4%	16.106	69.754
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	64,5%	10.388	44.991
Schritt 4: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	82,5%	8.570	37.118
Schritt 5: postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine Zweitlinientherapie erhalten	74%	6.342	27.467
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.			

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

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

Die Brustkrebsinzidenz stieg in Deutschland seit 1998 stetig an und ist seit 2009 erstmals leicht rückläufig (1). Der Rückgang könnte durch das Mammographie-Screening-Programm bedingt sein, das deutschlandweit ab 2005 implementiert wurde. Da mit Einführung eines solchen Programms zusätzlich zu den auch ohne Screening symptomatisch auftretenden Tumoren viele Karzinome in einem asymptomatischen Stadium entdeckt werden, steigt die Inzidenz zunächst an. In den Folgejahren sinkt die Neuerkrankungsrate dagegen wieder, denn die Tumoren, die zu diesem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, wurden bereits frühzeitig entdeckt (113).

Zum Vergleich waren in den USA in den Jahren von 2006 bis 2015 keine oder nur geringfügige Veränderungen bei Neuerkrankungs- und Mortalitätsraten erkennbar (114).

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

Wie schwierig Prognosen zu treffen sind, zeigt auch die Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ (KID) des RKI. Während in der Ausgabe aus dem Jahr 2013 ein Anstieg der Erkrankungsfälle von rund 70.340 im Jahr 2010 auf 75.200 im Jahr 2014 prognostiziert wurde (115), war der tatsächliche Trend eher rückläufig (69.220 im Jahr 2014) (1). Darauf wurde die Prognose in der KID-Ausgabe 2015 nach unten korrigiert und zeigte mit 65.500 Erkrankungen für das Jahr 2016 eine deutlich abnehmende Tendenz (116). In der aktuellen KID-Ausgabe (2017) werden für 2018 mit 71.900 Neuerkrankungen hingegen wieder deutlich mehr Fälle prognostiziert (1).

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant Bei prä-/perimenopausalen Frauen	1.345 bis 5.826	1.218 bis 5.290
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant Bei postmenopausalen Frauen	6.342 bis 27.467	5.740 bis 24.940
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant Gesamt	7.687 bis 33.293	6.958 bis 30.230
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

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

Die Anzahl der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-versicherten Frauen betrug gemäß GKV-Jahresbericht 2017 37.615.159 (117). Die laut statistischem Bundesamt für das Jahr 2017 prognostizierte Gesamtzahl der bundesdeutschen weiblichen Bevölkerung gemäß der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung beträgt 41.428.000 (118). Der ihr zugrunde liegende Bevölkerungsbestand am 31. Dezember 2013 beruht auf der justierten Bestandsfortschreibung auf Basis des Zensus 2011 (119).

Das Verhältnis der Anzahl von Frauen, die in der GKV versichert sind, zur Gesamtzahl der bundesdeutschen weiblichen Bevölkerung, jeweils für das Jahr 2017, beträgt demnach:

$$37.615.159/41.428.000=90,8\%$$

Untere Grenze – Inzidenz

Die vom RKI für 2018 prognostizierte rohe Erkrankungsrate liegt bei 173 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen (1).

Mit einer jährlichen Erkrankungsrate von 173 pro 100.000 Frauen ergibt sich aus der Anzahl der 37.615.159 GKV-versicherten Frauen eine Anzahl von 65.074 GKV-versicherten Frauen, die jährlich an Brustkrebs erkranken.

Obere Grenze – 5-Jahres Prävalenz (korrigiert)

Analog zu Abschnitt 3.2.3 wird die 5-Jahres Prävalenz als obere Grenze gewählt. Da sich diese Angabe vom RKI nur auf die Gesamtbevölkerung und nicht auf die GKV-versicherten Frauen bezieht, wird hier die 5-Jahres Prävalenz aus Abschnitt 3.2.3 (311.400) mit dem oben ermittelten Anteil von 90,8% multipliziert, wodurch sich eine Anzahl von 282.751 GKV-versicherten Frauen ergibt.

Aus der geschätzten Anzahl von GKV-versicherten Neuerkrankungen für 2018 (65.074) als Unter- und der 5-Jahres Prävalenz (282.751) als Obergrenze folgt die weitere Ableitung der GKV-Versicherten in der Zielpopulation in den Schritten zwei bis fünf mit den gleichen prozentualen Anteilen wie für die Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Abschnitt 3.2.3 unter Zugrundelegung der entsprechenden Begründungen, die im Folgenden nach Menopausenstatus (prä-/peri- bzw. postmenopausal) in getrennten Tabellen dargestellt werden.

GKV-Versicherte in der Zielpopulation der prä- und perimenopausalen Frauen

		Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs in der GKV		65.074	282.751
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in der GKV	22,4%	14.577	63.336
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in der GKV	64,5%	9.402	40.852
Schritt 4: prä-/perimenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in der GKV	17,5%	1.645	7.149
Schritt 5: prä-/perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die für eine endokrine Zweitlinientherapie in Frage kommen, in der GKV	74%	1.218	5.290
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.			

GKV-Versicherte in der Zielpopulation der postmenopausalen Frauen

		Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs in der GKV		65.074	282.751
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in der GKV	22,4%	14.577	63.336
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR+/HER2-Brustkrebs in der GKV	64,5%	9.402	40.852
Schritt 4: postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs in der GKV	82,5%	7.757	33.703
Schritt 5: postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die für eine endokrine Zweitlinientherapie in Frage kommen, in der GKV	74%	5.740	24.940
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	beträchtlich	1.218-5.290
	Postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.	erheblich	5.740-24.940
In beiden Anwendungsgebieten sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon			

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

Um die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurde Angaben aus dem RKI für Brustkrebs in Deutschland herangezogen (1). Ausgehend von der prognostizierten Inzidenz für 2018 als Untergrenze (71.900) und der 5-Jahres Prävalenz (2014) als Obergrenze (311.400), wurden in einer schrittweisen Ableitung die Kriterien der Zielpopulation als prozentuale Anteile berechnet (siehe Abschnitt 3.2.3). Um von der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Deutschland auf die GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation zu schließen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ermittelt, und dieses Verhältnis erneut auf die Ableitung angewendet (s. Abschnitt 3.2.4).

Für die Zielpopulation der Patientinnen im Anwendungsgebiet B wird auf Grundlage der Daten aus der Studie PALOMA-3 für **postmenopausale Patientinnen** ein **erheblicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT abgeleitet. Für **prä-/perimenopausale** Patientinnen ergibt sich insgesamt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib+Fulvestrant gegenüber der zVT.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017;11. Ausgabe.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 cancer fact sheet: Breast Cancer - Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Verfügbar unter: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>. [Zugriff am: 21.08.2018]
3. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(1):52-62. Epub 2013/10/12.
4. Wörmann B, Aebi S, Decker T, Fehm T, Greil R, Harbeck N, et al. Mammakarzinom der Frau. 2018.

5. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. S3-LL. Langversion: Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, Langversion 4.0. 2017.
6. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016;534(7605):47-54.
7. American Cancer Society (ACS). Breast Cancer Prevention and Early Detection. 2015.
8. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinome (Frauen) - Inzidenz und Mortalität. Stand: 01.02.2018.
9. Lokate M, Stellato RK, Veldhuis WB, Peeters PHM, van Gils CH. Age-related Changes in Mammographic Density and Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(1):101-9.
10. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5). Epub 2014/05/13.
11. Hanf V, Hanf D. Reproduction and breast cancer risk. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2014;9(6):398-405. Epub 2015/03/12.
12. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. *Cancer letters*. 2010;293(2):133-43. Epub 2010/01/19.
13. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(6):1586-91. Epub 2007/06/09.
14. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2011;186:13-42. Epub 2010/11/30.
15. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(1):29-37. Epub 2004/01/08.
16. Gerber B, Freund M, Reimer T. Rezidiviertes Mammakarzinom. *Deutsches Ärzteblatt*. 2010;107(6):85-91.
17. American Joint Committee on Cancer. Breast, Chapter 48. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017.
18. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH. *AJCC Cancer Staging Atlas*. Springer-Verlag New York Inc. 2012.
19. Bässler R, Bocker W, Hermanek P, Pickartz H, Prechtel K, Schauer A, et al. [Current status of grading in breast cancer]. Die gegenwärtige Situation des Gradings beim Mammakarzinom. *Der Pathologe*. 1992;13(3):130-4. Epub 1992/05/01.
20. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10. Epub 1991/11/01.
21. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52. Epub 2000/08/30.
22. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(19):10869-74. Epub 2001/09/13.

23. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005;16(10):1569-83. Epub 2005/09/09.
24. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2015;26(8):1533-46. Epub 2015/05/06.
25. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). *Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer - Version 1*. 2018.
26. Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, van der Wall E, Beex LV, Vermorken JB, et al. Prospective multicenter validation of the independent prognostic value of the mitotic activity index in lymph node-negative breast cancer patients younger than 55 years. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5993-6001. Epub 2005/09/02.
27. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S2-3. Epub 2009/12/03.
28. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. Epub 1987/01/09.
29. Zelnak AB, Wisinski KB. Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: is there an optimal sequence of HER2-directed approaches? *Cancer*. 2015;121(1):17-24. Epub 2014/07/25.
30. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS medicine*. 2010;7(5):e1000279. Epub 2010/06/04.
31. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7. Epub 2010/05/26.
32. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast cancer research and treatment*. 2013;141(3):507-14. Epub 2013/10/10.
33. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16. Epub 2014/07/22.
34. Mirzania M. Approach to the Triple Negative Breast Cancer in New Drugs Area. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*. 2016;10(2):115-9. Epub 2016/06/03.
35. Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(2):125-33. Epub 2014/05/16.

36. Di Leo A, Curigliano G, Dieras V, Malorni L, Sotiriou C, Swanton C, et al. New approaches for improving outcomes in breast cancer in Europe. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2015;24(4):321-30. Epub 2015/04/05.
37. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer research*. 2009;29(5):1557-62. Epub 2009/05/16.
38. Macfarlane R, Seal M, Speers C, Woods R, Masoudi H, Aparicio S, et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *The oncologist*. 2012;17(2):172-8. Epub 2012/01/24.
39. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(6):R92. Epub 2010/11/10.
40. Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, Fumagalli L, Rotmensz N, Aurilio G, et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(10):2227-33. Epub 2011/02/24.
41. Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau SW, Symmans WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20(12):1953-8. Epub 2009/07/15.
42. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2601-8. Epub 2012/06/20.
43. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Annals of Oncology*. 2018:mdy192-mdy.
44. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast cancer research and treatment*. 2011;128(3):795-805.
45. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinome (Frauen) - Survival. Stand: 04.Januar 2018.
46. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. *Deutscher Krebskongress Berlin 2016*.
47. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
48. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005;104(8):1742-50. Epub 2005/09/09.

49. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *SpringerPlus*. 2014;3:535. Epub 2014/10/04.
50. Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in Combination Compared With Anastrozole Alone As First-Line Therapy for Patients With Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1919-25.
51. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
52. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):457-65. Epub 2012/07/31.
53. Johnston S, Pippin J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46. Epub 2009/09/30.
54. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(5):435-44.
55. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Pe´rez-Carri´on R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2101-9.
56. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
57. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:4883-90.
58. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1399-411. Epub 2000/03/29.
59. Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, Clemons MJ. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. *Current oncology (Toronto, Ont)*. 2015;22(Suppl 1):S29-42. Epub 2015/04/08.

60. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(29):3307-29. Epub 2014/09/04.
61. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2–metastatic breast cancer? *Cancer management and research*. 2018;10:1015-25.
62. Jackisch C, Albert U-S, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Dall P, Heinemann V, et al. Die Therapie des Mamma-Karzinoms mBC in Deutschland 2014. Eine Qualitätssicherungsinitiative der AGO Kommission Mamma. 2014.
63. Irvin W, Jr., Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *The oncologist*. 2011;16(9):1203-14. Epub 2011/09/02.
64. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up – Synthesis. 2013.
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über Empfehlungen zur Aktualisierung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs und zur Aktualisierung der Anforderungen an die Dokumentation an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen mit Brustkrebs. 2011.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abschlussbericht Nr. 224 - Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Auftrag: V12-02. Version: 1.0. Stand: 20. Mai 2014.
67. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Update: Advanced breast cancer (update). Diagnosis and treatment. NICE clinical guideline. 2014.
68. Robertson JFR, Paridaens R, Bogaerts J, Rukazenov Y, Campbell C, Bradbury I. Visceral metastases from hormone receptor positive breast cancer are as sensitive to endocrine therapy as non-visceral metastases. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; December 09-13. 2015.
69. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 1.2018). 2018.
70. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25:1871–88.
71. Ufen MP, Kohne CH, Wischneswky M, Wolters R, Novopashenny I, Fischer J, et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014;25(1):95-100.
72. Holleczeck B, Arndt V, Stegmaier C, Brenner H. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage. *Cancer epidemiology*. 2011;35(5):399-406.
73. Schlesinger-Raab A, Eckel R, Engel J, Sauer H, Löhrs U, Molls M, et al. Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebenszeitverlängerung seit 20 Jahren. *Dtsch Arztebl*. 2005;102:2706-14.

74. Roché H, Vahdat LT. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22(5):1000-10. Epub 2010/10/23.
75. Cleeland CS, Mayer M, Dreyer NA, Yim YM, Yu E, Su Z, et al. Impact of symptom burden on work-related abilities in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: Results from a substudy of the VIRGO observational cohort study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2014;23(6):763-9. Epub 2014/09/07.
76. Giesinger JM, Wintner LM, Zabernigg A, Gamper EM, Oberguggenberger AS, Sztankay MJ, et al. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. *BMC cancer*. 2014;14:758.
77. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA oncology*. 2015;1(6):778-84.
78. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2015;10(2):95-100.
79. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer—are signal transduction inhibitors the answer? *Breast cancer research and treatment*. 2008;108:307-17.
80. Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene*. 2010;29(28):4018-32. Epub 2010/05/18.
81. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;45:129-38. Epub 2016/03/28.
82. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(4):C19-24. Epub 2011/05/27.
83. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2005;12:721-47.
84. Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British Journal of Cancer*. 1996;74:1227-36.
85. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(3):333-45. Epub 2011/03/04.
86. Almstedt K, Schmidt M. Targeted Therapies Overcoming Endocrine Resistance in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Breast care (Basel, Switzerland)*. 2015;10(3):168-72. Epub 2015/11/12.
87. Johnston SR. Enhancing Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Cotargeting Signaling Pathways. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(10). Epub 2015/08/08.
88. Rimawi MF, Osborne CK. Breast Cancer: Blocking both driver and escape pathways improves outcomes. *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(3):133-4. Epub 2012/02/15.
89. O'Sullivan CC. Overcoming Endocrine Resistance in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer-The Emerging Role of CDK4/6 Inhibitors. *International journal of cancer and clinical research*. 2015;2(4). Epub 2016/01/05.

90. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast cancer research* : BCR. 2009;11(5):R77.
91. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. Palbociclib (PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2014;15(3):407-20. Epub 2013/12/27.
92. Miettinen TP, Peltier J, Hartlova A, Gierlinski M, Jansen VM, Trost M, et al. Thermal proteome profiling of breast cancer cells reveals proteasomal activation by CDK4/6 inhibitor palbociclib. *The EMBO journal*. 2018;37(10). Epub 2018/04/20.
93. Bell T, Crown JP, Lang I, Bhattacharyya H, Zanotti G, Randolph S, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on pain severity and pain interference with daily activities in patients with ER+/HER2- advanced breast cancer as first-line treatment. *Current medical research and opinion*. 2016:1-22. Epub 2016/02/20.
94. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1):25-35. Epub 2014/12/20.
95. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):209-19. Epub 2015/06/02.
96. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones SE, Im S-A, Gelmon KA, et al. PALOMA-2: Primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer (ABC). 2016 ASCO Annual Meeting. 2016;J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 507).
97. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme - German Modification (ICD-10-GM) 2017.
98. Robert Koch-Institut (RKI) und Destatis. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. *Gesundheit in Deutschland*. 2015.
99. Epidemiologisches Krebsregister Saarland und Epidemiologisches Krebsregister Rheinland-Pfalz (Hrsg.). *Brustkrebs - Daten und Trends zu Inzidenz, Mortalität und Überlebenszeiten im Saarland und in Rheinland-Pfalz*. Saarbrücken2006.
100. Gemeinsames Krebsregister (Hrsg.). *Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 (Jahresbericht)*. Berlin1/2015.
101. Krebsregister Baden-Württemberg. *Krebs in Baden-Württemberg. Jahresbericht 2009. 2012.* Verfügbar unter: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publicationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf. [Zugriff am: 24.08.2018]
102. Registerstelle des Bremer Krebsregisters (Hrsg.). *Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011 - 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters2014*.
103. Institut für Krebs Epidemiologie e.V. *Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014 (Band 11)2017*.
104. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. *Deutscher Krebskongress Berlin*. 2016.

105. Lu J, Steeg PS, Price JE, Krishnamurthy S, Mani SA, Reuben J, et al. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer research*. 2009;69(12):4951-3.
106. Pfizer Inc. Clinical Study Report A5481023 (PALOMA-3): Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 trial of Fulvestrant (Faslodex®) with or without PD-0332991 (Palbociclib) ± Goserelin in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer whose disease progressed after prior endocrine therapy 2015.
107. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen Mammkarzinom (C50): Metastasierte Patientinnen. 2017.
108. Breckwoldt M. Geschlechtsspezifische Funktionen in den einzelnen Lebensphasen der Frau. In: Pfeiderer A, Breckwoldt, M., Martius, G. (Hrsg.). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme; 2007.
109. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - Neuerkrankungen (Inzidenz). 2017. Verfügbar unter: <http://www.gekid.de/>. [Zugriff am: 21.08.2018]
110. Deutsche Menopausegesellschaft e.V. Was ist die Menopause? . 2018. Verfügbar unter: <https://www.menopause-gesellschaft.de/themen/menopause/>. [Zugriff am: 21.08.2018]
111. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-072. Palbociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten Mammkarzinoms nach endokriner Vortherapie. 20.07.2018.
112. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;34:122-30. Epub 2017/06/07.
113. Tumorzentrum München (TZM). *Mammkarzinome - Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2015.
114. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). SEER Stat Fact Sheets: Female Breast Cancer. . 2018. Verfügbar unter: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. [Zugriff am: 21.08.2018]
115. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 2013.
116. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015;10. Ausgabe.
117. Bundesministerium für Gesundheit. *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2017*. 2017.
118. Destatis (Statistisches Bundesamt). *Bevölkerungsvorausrechnungen*. . 2018. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online;jsessionid=A9F3BA2916ABC348CED4818C267FC1B3.tomcat_GO_2_1?operation=previous&levelindex=2&levelid=1534859885710&step=2. [Zugriff am: 21.08.2018]
119. Destatis (Statistisches Bundesamt). *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausrechnung 2015*.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – prä- und perimenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ¹
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Zyklen von 28 Tagen (oral, 21 Tage jeweils 1x tgl. 125 mg, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause)	13	21 Tage
Therapie mit Vergleichswirkstoffen ²				
Tamoxifen	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	oral, (Film-)Tablette, tägliche Gabe, 20-40 mg	kontinuierlich	365 Tage
Anastrozol		oral, Tablette, tägliche Gabe, 1 mg	kontinuierlich	365 Tage
Fulvestrant		intramuskulär, Injektion, im ersten Monat 500 mg an Tag 1 und 15, danach 500 mg 1x monatlich	13 (ab dem 2. Jahr 12)	30,4 Tage ³
Letrozol		oral, Filmtablette, tägliche Gabe, 2,5 mg	kontinuierlich	365 Tage
Exemestan		oral, Tablette, tägliche Gabe, 25 mg	kontinuierlich	365 Tage
Everolimus		oral, Tablette, tägliche Gabe, 10 mg	kontinuierlich	365 Tage
Megestrolacetat ⁴		oral, Tablette, tägliche Gabe, 160 mg	kontinuierlich	365 Tage
MPA ⁴		oral, Tablette, tägliche Gabe, 300-1.000 mg	kontinuierlich	365 Tage
Goserelin		subkutan, Injektion, 1x alle 28 Tage, 3,6 mg	13	28 Tage
Leuprorelin		subkutan oder intramuskulär, Injektion, 1x monatlich, 3,75 mg	12	30,4 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ¹
<p>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.</p> <p>¹ Bei kontinuierlicher Behandlung, die täglich anzuwenden ist, werden als Behandlungszahl pro Patient und Jahr 365 Tage angesetzt.</p> <p>² Für Fareston (Toremifen) wurde im April 2014 aus wirtschaftlichen Gründen der Vertrieb eingestellt. Der Wirkstoff wird daher nicht dargestellt. 2018 ist Toremifen in der Lauer-Taxe nicht mehr gelistet.</p> <p>³ Im ersten Monat beträgt die Behandlungsdauer 15,2 Tage.</p> <p>⁴ Die Gestagene Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat (MPA) werden bei prä- und perimenopausalen Patientinnen der Vollständigkeit halber dargestellt. Laut G-BA wird die vorliegende Evidenz für Megestrolacetat und MPA nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet (1)</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; MPA: Medroxyprogesteronacetat.</p>				

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – postmenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ¹
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	In Zyklen von 28 Tagen (oral, 21 Tage jeweils 1x tgl. 125 mg, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause)	13	21 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ¹
Therapie mit Vergleichswirkstoffen ²				
Tamoxifen	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	oral, (Film-)Tablette, tägliche Gabe, 20-40 mg	kontinuierlich	365 Tage
Anastrozol		oral, Tablette, tägliche Gabe, 1 mg	kontinuierlich	365 Tage
Fulvestrant		intramuskulär, im ersten Monat 500 mg an Tag 1 und 15, danach 500 mg 1x monatlich	13 (ab dem 2. Jahr 12)	30,4 Tage ³
Letrozol		oral, Filmtablette, tägliche Gabe, 2,5 mg	kontinuierlich	365 Tage
Exemestan		oral Tablette, tägliche Gabe, 25 mg	kontinuierlich	365 Tage
Everolimus		oral Tablette, tägliche Gabe, 10 mg	kontinuierlich	365 Tage
<p>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.</p> <p>¹ Bei kontinuierlicher Behandlung, die täglich anzuwenden ist, werden als Behandlungszahl pro Patient und Jahr 365 Tage angesetzt.</p> <p>² Für Fareston (Toremifen) wurde im April 2014 aus wirtschaftlichen Gründen der Vertrieb eingestellt. Der Wirkstoff wird daher nicht dargestellt. 2018 ist Toremifen in der Lauer-Taxe nicht mehr gelistet.</p> <p>³ Im ersten Monat beträgt die Behandlungsdauer 15,2 Tage.</p> <p>HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.</p>				

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

Grundlage der Angaben zum Behandlungsmodus der jeweiligen zVT sind die offiziellen Angaben in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (2-12). Die hier referenzierten Fachinformationen entsprechen nicht in allen Fällen denjenigen Präparaten, die für die Kostenberechnung herangezogen wurden, da zu einigen generischen Produkten keine eigene Fachinformation zur Verfügung steht.

Angaben zum Behandlungsmodus

Palbociclib

Palbociclib ist indiziert zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Palbociclib wird in Zyklen von 28 Tagen verabreicht, jeweils täglich 125 mg als Tablette über 21 Tage gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt (7).

Tamoxifen

Tamoxifen ist indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit einer täglich eingenommenen Dosis von 20 bis 40 mg als Tablette (4).

Anastrozol

Anastrozol wird bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem, HR-positivem Mammakarzinom täglich in einer Dosis von 1 mg als Tablette eingenommen (9)

Fulvestrant

Fulvestrant ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom bei Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter der Behandlung mit einem Antiöstrogen. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben wird (10). Dies entspricht zwölf Behandlungen pro Jahr plus eine Extra-Gabe im initialen Monat (1. Jahr 13 Behandlungen, ab dem 2. Jahr 12 Behandlungen).

Letrozol

Letrozol wird in der Erstlinientherapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen, sowie zur Behandlung des Mammakarzinoms im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden, eingesetzt. Letrozol wird täglich in einer Dosis von 2,5 mg als Tablette eingenommen. Die Behandlung sollte so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird (3).

Exemestan

Exemestan ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung und wird täglich in einer Dosis von 25 mg als Tablette eingenommen. Die Behandlung sollte so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung ersichtlich ist (8).

Everolimus

Everolimus wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des HR-positiven, HER2/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatase-Inhibitor gekommen ist. Everolimus wird täglich in einer Dosis von 10 mg als Tablette eingenommen. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis inakzeptable toxische Nebenwirkungen auftreten (6).

Megestrolacetat

Megestrolacetat wird zur palliativen Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom (nicht operable metastasierende bzw. rezurrenente Erkrankung) bei Progression nach einer Therapie mit Aromatase-Inhibitoren täglich in einer Dosis von 160 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt (11).

Medroxyprogesteronacetat

Medroxyprogesteronacetat wird zur palliativen Behandlung von Patientinnen mit hormonabhängigem, metastasierendem Mammakarzinom eingesetzt. Im Vergleich zu einer anderen Indikation, der Hormonersatztherapie, ist die empfohlene Dosis für die Indikation Mammakarzinom mit 300-1.000 mg pro Tag deutlich höher (5). Davon abweichend wird aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße hier 250 mg als Untergrenze angesetzt. Der Wirkstoff ist in MPA GYN 5, sowie in den Pfizer-Produkten Sayana[®] und Depo-Clinovir[®] auch in einer Dosierung von 5 mg pro Tablette verfügbar, hier allerdings jeweils in einer anderen Indikation zugelassen. Die Therapie mit Medroxyprogesteronacetat sollte fortgesetzt werden, solange die Patientin auf die Therapie anspricht und diese verträgt (5).

Goserelin

Goserelin ist angezeigt zur Behandlung von prä- und perimenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom, bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Die Anwendung erfolgt als subkutane Injektion von 3,6 mg alle 28 Tage (2).

Leuprorelin

Leuprorelin wird angewendet bei prä- und perimenopausalen Patientinnen mit Mammakarzinom, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Der Wirkstoff wird 1x monatlich in einer Dosis von 3,75 mg subkutan oder intramuskulär injiziert (12).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – prä- und perimenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	in Zyklen, 21-tägige Gabe, 7-tägige Pause	273 Tage
Therapie mit Vergleichswirkstoffen			
Tamoxifen	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Anastrozol		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Fulvestrant		1x monatlich, im ersten Monat 2x	13 (ab dem 2. Jahr 12)
Letrozol		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Exemestan		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Everolimus		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Megestrolacetat		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
MPA		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Goserelin		1x alle 28 Tage	13
Leuprorelin		1x monatlich	12
<p>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.</p> <p>HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; MPA: Medroxyprogesteronacetat.</p>			

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – postmenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	in Zyklen, 21-tägige Gabe, 7-tägige Pause	273 Tage
Therapie mit Vergleichswirkstoffen			
Tamoxifen	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Anastrozol		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Fulvestrant		1x monatlich, im ersten Monat 2x	13 (ab dem 2. Jahr 12)
Letrozol		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Exemestan		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
Everolimus		kontinuierlich, tägliche Gabe	365 Tage
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.</p>			

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – prä- und perimenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (L01XE33)	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	273 Tage	125 mg	34.125 mg=34,125 g (DDD: 94 mg, oral)
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Tamoxifen (L02BA01)	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	365 Tage	20-40 mg	7.300 bis 14.600 mg=7,3 bis 14,6 g (DDD: 20 mg, oral)
Anastrozol (L02BG03)		365 Tage	1 mg	365 mg (DDD: 1 mg, oral)
Fulvestrant (L02BA03)		13 (ab dem 2. Jahr 12)	500 mg	1. Jahr: 6.500 mg=6,5 g Ab dem 2. Jahr: 6.000 mg=6,0 g (DDD: 18 mg, parenteral)
Letrozol (L02BG04)		365 Tage	2,5 mg	912,50 mg (DDD: 2,5 mg, oral)
Exemestan (L02BG06)		365 Tage	25 mg	9.125 mg=9,125 g (DDD: 25 mg, oral)

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)
Everolimus (L01XE10)		365 Tage	10 mg	3.650 mg=3,65 g (DDD: 10 mg, oral)
Megestrolacetat (L02AB01)		365 Tage	160 mg	58.400 mg=58,4 g (DDD: 160 mg, oral)
MPA (L02AB02)		365 Tage	250-1.000 mg ¹	91.250 bis 365.000 mg=91,25 bis 365 g (DDD: 1 g, oral, parenteral)
Goserelin (L02AE03)		13	3,6 mg	46,8 mg (DDD: 0,129 mg, Implantat)
Leuprorelin (L02AE02)		12	3,75 mg	45 mg (DDD: 1 mg, parenteral)

¹ Die Untergrenze beträgt laut Fachinformation 300 mg, Davon abweichend wird aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße hier 250 mg als Untergrenze angesetzt. In Deutschland ist gemäß Lauer Taxe eine Dosierung mit Tabletten á 250 mg oder á 500 mg möglich. Der Wirkstoff ist in MPA GYN 5, sowie in den Pfizer-Produkten Sayana[®] und Depo-Clinovir[®] auch in einer Dosierung von 5 mg pro Tablette verfügbar, allerdings jeweils in einer anderen Indikation zugelassen.

HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; MPA: Medroxyprogesteronacetat.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – postmenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant (L01XE33)	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	273 Tage	125 mg	34.125 mg=34,125 g (DDD:94 mg, oral)

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)
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Tamoxifen (L02BA01)	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	365 Tage	20-40 mg	7.300 bis 14.600 mg=7,3 bis 14,6 g (DDD: 20 mg, oral)
Anastrozol (L02BG03)		365 Tage	1 mg	365 mg (DDD: 1 mg, oral)
Fulvestrant (L02BA03)		13 (ab dem 2. Jahr 12)	500 mg	1. Jahr: 6.500 mg=6,5 g Ab dem 2. Jahr: 6.000 mg=6,0 g (DDD: 18 mg, parenteral)
Letrozol (L02BG04)		365 Tage	2,5 mg	912,50 mg (DDD: 2,5 mg, oral)
Exemestan (L02BG06)		365 Tage	25 mg	9.125 mg=9,125 g (DDD: 25 mg, oral)
Everolimus (L01XE10)		365 Tage	10 mg	3.650 mg=3,65 g (DDD: 10 mg, oral)
HER2: Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.				

Bei den Vergleichswirkstoffen, insbesondere den endokrinen Therapien, handelt es sich um längerfristige Behandlungen, die jedoch aufgrund von auftretenden Komorbiditäten und/oder Nebenwirkungen in späteren Therapielinien häufig weniger lange verabreicht werden können. Daher wird der Jahresdurchschnittsverbrauch für die Patientinnen hier eher überschätzt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin für die jeweilige zVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (2-12). Die hier referenzierten Fachinformationen entsprechen nicht in allen Fällen denjenigen Präparaten, die für die Kostenberechnung herangezogen wurden, da zu einigen generischen Produkten keine eigene Fachinformation zur Verfügung steht. Die Angaben zu den DDD für die benannten Vergleichstherapien wurden aus der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)

Klassifikation mit Tagesdosen für 2018 des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) entnommen (13).

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs der zVT

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Palbociclib

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Tamoxifen

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Tamoxifen 1x täglich in einer Dosis von 20 bis 40 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 20 \text{ mg}$ bis $365 \times 40 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg}$ bis 14.600 mg (4).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Anastrozol

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Anastrozol 1x täglich in einer Dosis von 1 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 1 \text{ mg} = 365 \text{ mg}$ (9).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Fulvestrant

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Fulvestrant in einer Dosis von 500 mg monatlich in jeweils zwei Ampullen von 250 mg intramuskulär injiziert. Zwei Wochen nach der Anfangsdosis wird eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben. Für das erste Behandlungsjahr ergeben sich somit 13 Injektionen, ab dem 2. Jahr 12 Injektionen und somit eine Jahresdosis von $13 \times 500 \text{ mg} = 6.500 \text{ mg}$ bzw. $12 \times 500 \text{ mg} = 6.000 \text{ mg}$ (10).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Letrozol

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Letrozol einmal täglich in einer Dosis von 2,5 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 2,5 \text{ mg} = 912,50 \text{ mg}$ (3).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Exemestan

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Exemestan 1 x täglich in einer Dosis von 25 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 25 \text{ mg} = 9.125 \text{ mg}$ (8).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Everolimus

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Everolimus 1 x täglich in einer Dosis von 10 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ (6).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Megestrolacetat

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Megestrolacetat 1 x täglich in einer Dosis von 160 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 160 \text{ mg} = 58.400 \text{ mg}$ (11).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Medroxyprogesteronacetat

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Medroxyprogesteronacetat täglich in einer Dosis von 250–1.000 mg gegeben. Die Untergrenze laut Fachinformation wird mit 300 mg angegeben. Aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße wird hier eine Untergrenze von 250 mg angesetzt. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 250 \text{ mg}$ bis $365 \times 1.000 \text{ mg} = 91.250$ bis 365.000 mg (5).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Goserelin

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Goserelin alle 28 Tage in einer Dosis von 3,6 mg subkutan injiziert. Bei 13 Gaben pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \times 3,6 \text{ mg} = 46,8 \text{ mg}$ (2).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Leuprorelin

Patientinnen mit Mammakarzinom in palliativer Indikation wird Leuprorelin einmal monatlich in einer Dosis von 3,75 mg subkutan oder intramuskulär injiziert. Bei 12 Gaben pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $12 \times 3,75 \text{ mg} = 45 \text{ mg}$ (12).

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

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

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – prä- und perimenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	21 Tabletten/Packung (125 mg/Tablette): 2741,61 €	2739,84 € (1,77 € ¹)
Therapie mit Vergleichswirkstoffen		
Tamoxifen	100 Tabletten/Packung (20 mg/Tablette): FB1=22,13 € 100 Tabletten/Packung (40 mg/Tablette): FB1=34,08 €	20,36 € (1,77 € ¹) 32,31 € (1,77 € ¹)
Anastrozol	120 Tabletten/Packung (1 mg/Tablette): FB1=89,00 €	87,23 € (1,77 € ¹)
Fulvestrant	2 Fertigspritzen/Packung (250 mg/Fertigspritze): 799,98 €	760,77 € (1,77 € ¹ ; 37,44 € ²)
Letrozol	120 Tabletten/Packung (2,5 mg/Tablette): FB1=83,15 €	81,38 € (1,77 € ¹)
Exemestan	120 Tabletten/Packung (25 mg/Tablette): FB1=150,23 €	148,46 € (1,77 € ¹)
Everolimus	90 Tabletten/Packung (10 mg/Tablette): 14.303,53 €	13.488,16 € (1,77 € ¹ ; 813,60 € ²)
Megestrolacetat	30 Tabletten/Packung (160 mg/Tablette): 471,89 €	444,60 € (1,77 € ¹ ; 25,52 € ²)
MPA	100 Tabletten/Packung (250 mg/Tablette): 185,51 € 100 Tabletten/Packung (500 mg/Tablette): 339,75 €	174,08 € (1,77 € ¹ ; 9,66 € ²) 319,78 € (1,77 € ¹ ; 18,20 € ²)
Goserelin	3 Fertigspritzen/Packung (3,6 mg/Fertigspritze): 574,28 €	528,69 € (1,77 € ¹ ; 43,82 € ²)
Leuprorelin	3 Fertigspritzen/Packung (3,75 mg/Fertigspritze): 501,54 €	473,09 € (1,77 € ¹ ; 26,68 € ²)
¹ Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) ² Rabatt nach § 130a SGB V (7% Herstellerabschlag) FB1: Festbetrag Stufe 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MPA: Medroxyprogesteronacetat; SGB: Sozialgesetzbuch.		

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie – postmenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	21 Tabletten/Packung (125 mg/Tablette): 2741,61 €	2739,84 € (1,77 € ¹)
Therapie mit Vergleichswirkstoffen		
Tamoxifen	100 Tabletten/Packung (20 mg/Tablette): FB1=22,13 € 100 Tabletten/Packung (40 mg/Tablette): FB1=34,08 €	20,36 € (1,77 € ¹) 32,31 € (1,77 € ¹)
Anastrozol	100 Tabletten/Packung (1 mg/Tablette): FB1=89,00 €	87,23 € (1,77 € ¹)
Fulvestrant	2 Fertigspritzen/Packung (250 mg/Fertigspritze): 799,98 €	760,77 € (1,77 € ¹ ; 37,44 € ² ;))
Letrozol	120 Tabletten/Packung (2,5 mg/Tablette): FB1=83,15 €	81,38 € (1,77 € ¹)
Exemestan	120 Tabletten/Packung (25 mg/Tablette): FB1=150,23 €	148,46 € (1,77 € ¹)
Everolimus	90 Tabletten/Packung (10 mg/Tablette): 14.303,53 €	13.488,16 € (1,77 € ¹ ; 813,60 € ²)
¹ Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag) ² Rabatt nach § 130a SGB V (7% Herstellerabschlag) FB1: Festbetrag Stufe 1; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon.		

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

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-17 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 01. August 2018 (14). Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise bzw. im Falle von Tamoxifen, Anastrozol, Letrozol und Exemestan die Festbeträge (FB) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V → Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V → Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers=7% auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer für erstattungsfähige Arzneimittel ohne FB

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

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

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

Medikament geltend gemacht werden können, werden im Weiteren nicht in die Kalkulation mit einbezogen. Hierzu können u. a. zählen:

- Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte vom 6.–59. Lebensjahr (EBM 13491) und für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 13492): 1x/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Laut Gebührenordnung entspricht dies 32,60 € (EBM 13491) bzw. 34,09 € (EBM 13492).
- Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (EBM 13500): 1x/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Laut Gebührenordnung entspricht dies 20,35 € (EBM 13500).
- Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung solider Tumoren (GOP 86512): 1x je Behandlungsfall/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Dies entspricht durchschnittlich über alle Gebiete der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) hinweg einem Betrag von 26,13 € (GOP 86512).
- Frauenärztliche Grundpauschale für Versicherte vom 6.–59. Lebensjahr (EBM 08211) und für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres (EBM 08212): 1x/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Laut Gebührenordnung entspricht dies 15,45 € (EBM 08211) bzw. 15,66 € (EBM 08212).
- Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502): 1x/Quartal=vier pro Patientin pro Jahr. Laut Gebührenordnung entspricht dies 20,35 € (EBM 13502).

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

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – prä- und perimenopausale Patientinnen

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 1. Jahr/ Folgejahre
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x je Zyklus bzw. 2x in den ersten beiden Behandlungszyklen	15/13
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Tamoxifen	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Monat	12
		Bestimmung Calcium (EBM 32082)	1x/Monat	12
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1x/Monat	12
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1x/Monat	12
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1x/Monat	12
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Monat	12
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	1x/Monat	12
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
		Sonographische Untersuchung weiblicher Genitalorgane (EBM 33044)	1x initial	1/0
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6.-59. Lebensjahr (EBM 06211)	1x initial	1/0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr 1. Jahr/ Folgejahre
Anastrozol		Bestimmung LH (EBM 32354)	1x initial	1/0
		Bestimmung FSH (EBM 32353)	1x initial	1/0
		Bestimmung Östradiol (EBM 32356)	1x initial	1/0
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	1x pro Halbjahr	2
Fulvestrant		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
Letrozol		Bestimmung LH (EBM 32354)	1x initial	1/0
		Bestimmung FSH (EBM 32353)	1x initial	1/0
		Bestimmung Östradiol (EBM 32356)	1x initial	1/0
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
	Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	1x pro Halbjahr	2	
Exemestan	Bestimmung LH (EBM 32354)	1x initial	1/0	
	Bestimmung FSH (EBM 32353)	1x initial	1/0	
	Bestimmung Östradiol (EBM 32356)	1x initial	1/0	
	Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	1x pro Halbjahr	2	
	Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr 1. Jahr/ Folgejahre
Everolimus		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Monat	12
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32067)	1x/Monat	12
		Bestimmung Harnstoff (EBM 32065)	1x/Monat	12
		Bestimmung Protein im Urin (EBM 32030)	1x/Monat	12
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung Glucose (EBM 32057)	1x pro Monat	12
		Bestimmung Gesamtcholesterin (EBM 32060)	1x pro Monat	12
		Bestimmung HDL-Cholesterin (EBM 32061)	1x pro Monat	12
		Bestimmung LDL-Cholesterin (EBM 32062)	1x pro Monat	12
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	1x pro Monat	12
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
Megestrolacetat		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x pro Quartal	4

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 1. Jahr/ Folgejahre
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
MPA		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x pro Quartal	4
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
Goserelin		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
Leuprorelin		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1x initial	1/0
<p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GGT: Gamma-Glutamyl Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HDL: High Density Lipoprotein; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LDL: Low Density Lipoprotein; LH: Luteinisierendes Hormon; MPA: Medroxyprogesteronacetat.</p>				

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – postmenopausale Patientinnen

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 1. Jahr/ Folgejahre
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x je Zyklus bzw. 2x in den ersten beiden Behandlungszyklen	15/13
Therapie mit Vergleichswirkstoffen¹				
Tamoxifen	Patientinnen mit fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Monat	12
		Bestimmung Calcium (EBM 32082)	1x/Monat	12
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1x/Monat	12
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1x/Monat	12
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1x/Monat	12
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x/Monat	12
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	1x/Monat	12
		Sonographische Untersuchung weibliche Genitalorgane (EBM 33044)	1x initial	1/0
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6.-59. Lebensjahr (EBM 06211) ²	1x initial	1/0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr 1. Jahr/ Folgejahre
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) ab 60 Jahre (EBM 06212) ²	1x initial	1/0
Anastrozol		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	1 x pro Halbjahr	2
Letrozol		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	1 x pro Halbjahr	2
Exemestan		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	1 x pro Halbjahr	2
Everolimus		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1x/Monat	12
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32067)	1x/Monat	12
		Bestimmung Harnstoff (EBM 32065)	1x/Monat	12
		Bestimmung Protein im Urin (EBM 32030)	1x/Monat	12
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1x pro Quartal	4
		Bestimmung Glucose (EBM 32057)	1x pro Monat	12
		Bestimmung Gesamtcholesterin (EBM 32060)	1x pro Monat	12

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 1. Jahr/ Folgejahre
		Bestimmung HDL-Cholesterin (EBM 32061)	1x pro Monat	12
		Bestimmung LDL-Cholesterin (EBM 32062)	1x pro Monat	12
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	1x pro Monat	12
<p>¹ Bei Letrozol und Fulvestrant fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten regelhaft an.</p> <p>² Die Augenärztliche Grundpauschale ist altersabhängig, entsprechend ist entweder die eine oder die andere abrechenbar. In der Kalkulation zu den Jahrestherapiekosten wird demnach für die zusätzlichen GKV-Kosten eine Spanne angegeben.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angeben) heran.

Die in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 dargestellten zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV wurden auf Basis der entsprechenden Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe (2-12) sowie dem aktuellen EBM (15) zusammengestellt. Dabei werden nur mit der Anwendung der Arzneimitteltherapie unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, die durch regelhaft erforderliche zusätzliche Leistungen angefallen sind.

Palbociclib

Vor Beginn der IBRANCE®-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 15. Tag der ersten zwei Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen (7).

Tamoxifen

Unter Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ gibt die Fachinformation zu Tamoxifen vor: „[...] Während der Anwendung von Tamoxifen sollten das Blutbild, das Serumcalcium sowie die Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden. Eine Kontrolle der Triglyceride im Serum kann sinnvoll sein.“. Es wird davon ausgegangen, dass regelmäßige Blutuntersuchungen einmal pro Monat vorgenommen werden. Die Bestimmung des Serumcalciums sowie der Leberwerte und Triglyceride werden ebenfalls einmal pro Monat veranschlagt. Laut Fachinformation sollten nicht hysterektomierte Patientinnen jährlich gynäkologisch im Hinblick auf Endometriumveränderungen untersucht werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen

werden. Zudem sollte zu Beginn der Therapie mit Tamoxifen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen (4).

Anastrozol

Zur Überprüfung des postmenopausalen Status wird eine einmalige Bestimmung des Blutspiegels für das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und Östradiol bei prä- und perimenopausalen Patientinnen empfohlen. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden. Eine sorgfältige Überwachung der Knochendichte wird empfohlen, wofür eine osteodensitometrische Untersuchung zweimal pro Jahr veranschlagt wird (9).

Fulvestrant

Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn mit Fulvestrant mittels Bluttest ausgeschlossen werden (10).

Letrozol

Laut Fachinformation Abschnitt „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ müssen „[...] bei Patientinnen, deren postmenopausaler Status unklar erscheint, vor Behandlungsbeginn mit Letrozol das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und/oder die Östradiol-Spiegel bestimmt werden.“. Somit wird eine einmalige Überprüfung des Blutspiegels für LH, FSH und Östradiol sowie ein einmaliger Ausschluss einer Schwangerschaft mittels Bluttest bei prä- und perimenopausalen Patientinnen veranschlagt. Eine sorgfältige Überwachung der Knochendichte wird empfohlen, wofür eine osteodensitometrische Untersuchung zweimal pro Jahr veranschlagt wird (3).

Exemestan

Eine sorgfältige Überwachung der Knochendichte wird empfohlen, wofür eine osteodensitometrische Untersuchung zweimal pro Jahr veranschlagt wird. Exemestan soll nicht bei Frauen mit prämenopausalem Hormonstatus angewendet werden. Der postmenopausale Status sollte daher zu Beginn der Therapie durch Bestimmung der LH-, FSH- und Estradiol-Werte bestätigt werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn mit Exemestan mittels Bluttest ausgeschlossen werden (8).

Everolimus

Vor Behandlungsbeginn mit Everolimus und danach in regelmäßigen Intervallen wird eine Kontrolle des Differentialblutbildes zur Kontrolle der Hämatoxizität empfohlen und wird demnach einmal pro Monat veranschlagt. Ebenso wird die Überwachung der Nierenfunktion, einschließlich Messungen von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Protein im Urin oder Serum-Kreatinin, von Cholesterin und der Triglyzeride im Blut sowie der Nüchtern-glucose vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Intervallen empfohlen (regelmäßige Kontrolle entspricht einmal pro Monat). Dosisanpassungen sind durchzuführen, wenn sich der Leberstatus (Child-Pugh) des Patienten während der Behandlung ändert. Da nur generell eine Störung erkannt werden soll, wird hierfür eine regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion

einmal pro Quartal veranschlagt. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn mittels Bluttest ausgeschlossen werden (6).

Megestrolacetat

Laut Fachinformation soll Megestrolacetat nicht bei schweren Leberfunktionsstörungen verabreicht werden. Da nur schwere Störungen erkannt werden sollen, wird daher eine regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion einmal pro Quartal veranschlagt (11).

Medroxyprogesteronacetat

Unter Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen“ gibt die Fachinformation zu Medroxyprogesteronacetat vor: „[...] schwere Leberfunktionsstörungen [...]“. Da nur schwere Störungen erkannt werden sollen, wird eine regelmäßige Überprüfung der Leberfunktion einmal pro Quartal veranschlagt. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden (5).

Goserelin

Das GnRH-Analogon Goserelin wird nur bei prä- und perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.

Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn mit Goserelin mittels Bluttest ausgeschlossen werden (2).

Leuprorelin

Das GnRH-Analogon Leuprorelin wird nur bei prä- und perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.

Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Behandlungsbeginn mit Leuprorelin mittels Bluttest ausgeschlossen werden (12).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Ziffer/OPS Code	Kosten pro Leistung in Euro
Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	EBM 13491	32,60 €
Hämato-/Onkologische Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	EBM 13492	34,09 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Ziffer/OPS Code	Kosten pro Leistung in Euro
Zusatzpauschale Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung	EBM 13500	20,35 €
Zusatzpauschale intensive, aplasieinduzierende und/oder toxizitätsadaptierte antiproliferative Behandlung	EBM 13502	20,35 €
Pauschale aus Onkologie-Vereinbarung für Behandlung solider Tumoren	GOP 86512 ¹	26,13 €
Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6.-59. Lebensjahr	EBM 06211	13,53 €
Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) ab 60 Jahre	EBM 06212	15,98 €
Frauenärztliche Grundpauschale ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	EBM 08211	15,45 €
Frauenärztliche Grundpauschale ab 60 Jahre	EBM 08212	15,66 €
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	EBM 32122	1,10 €
Calcium	EBM 32082	0,25 €
GOT	EBM 32069	0,25 €
GPT	EBM 32070	0,25 €
GGT	EBM 32071	0,25 €
Bilirubin Gesamt	EBM 32058	0,25 €
Triglyceride	EBM 32063	0,25 €
LH	EBM 32354	4,90 €
FSH	EBM 32353	4,50 €
Östradiol	EBM 32356	4,60 €
Kreatinin	EBM 32067	0,40 €
Glucose	EBM 32057	0,25 €
Harnstoff	EBM 32065	0,25 €
Protein im Urin	EBM 32030	0,50 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Ziffer/OPS Code	Kosten pro Leistung in Euro
Gesamtcholesterin	EBM 32060	0,25 €
HDL-Cholesterin	EBM 32061	0,25 €
LDL-Cholesterin	EBM 32062	0,25 €
Schwangerschaftsnachweis ²	EBM 32132	1,30 €
Sonographische Untersuchung eines oder mehrere weiblicher Genitalorgane, ggf. einschließlich Harnblase, mittels B-Mode-Verfahren	EBM 33044	15,02 €
Osteodensitometrische Untersuchung	EBM 34601	17,15 €
¹ Für die Kostenberechnungen wird aus den Onkologie-Vereinbarungen der Durchschnittswert aller regionaler Kassenärztlichen Vereinigungen mit 26,13 € für eine Behandlung eines Patienten mit onkologischer Erkrankung (GOP 86512) verwendet. ² Ein Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132) ist nur bei prä- und perimenopausalen Patientinnen notwendig. EBM: Einheitlichen Bewertungsmaßstab; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HDL: High Density Lipoprotein; LDL: Low Density Lipoprotein; LH: Luteinisierendes Hormon; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel.		

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

Die in Tabelle 3-21 dargestellten Kosten der zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV wurden auf Basis des aktuellen EBM (15) zusammengestellt.

Die abrechenbaren ärztlichen Leistungen sind von den arztgruppenspezifischen und arztgruppenübergreifenden Gebührenordnungspositionen, sowie im Besonderen von der Teilnahme an der Onkologie-Vereinbarung abhängig (16). Die Onkologie-Vereinbarungen werden regional von den KV mit den Kostenträgern auf Basis des Anhangs 7 des BMV vereinbart, über die onkologisch qualifizierte Ärzte zusätzliche Kostenpauschalen für Qualitätsanforderungen in der ambulanten Onkologie 1x pro Quartal je Behandlungsfall und geltend machen können. In den regionalen Vereinbarungen sind Kosten als Pauschalen vertraglich definiert, die sich aber in den einzelnen KV unterscheiden.

Für die Kalkulationen werden die Durchschnittswerte aller 17 regionalen KV verwendet (siehe Abschnitt 3.3.7, Tabelle 3-26). Für die oben genannten Medikamente der zVT kann nur die Pauschale 86512 für die Behandlung solider Tumoren in Höhe von durchschnittlich 26,13 € einmal pro Quartal angesetzt werden.

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: 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) – prä- und perimenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem /metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1. Jahr: 16,50 € Folgejahre: 14,30 €	1. Jahr: 20.097 €- 87.285 € Folgejahre: 17.417,40 €- 75.647 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Tamoxifen	Frauen mit lokal fortgeschrittenem /metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	13,20 €	16.077,60 €- 69.828 €
		Bestimmung Calcium (EBM 32082)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Sonographische Untersuchung weiblicher Genitalorgane (EBM 33044)	15,02 €	18.294,36 €- 79.455,80 €
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6.-59. Lebensjahr (EBM 06211)	13,53 €	16.479,54 €- 71.573,70 €
		Summe Tamoxifen 1. Jahr	61,05 €	74.358,90 €- 322.954,50 €
		Summe Tamoxifen Folgejahre	31,20 €	38.001,60 €- 165.048 €
Anastrozol		Bestimmung LH (EBM 32354)	4,90 €	5.968,20 €- 25.921 €
		Bestimmung FSH (EBM 32353)	4,50 €	5.481 €- 23.805 €
		Bestimmung Östradiol (EBM 32356)	4,60 €	5.602,80 €- 24.334 €
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €
		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	34,30 €	41.777,40 €- 181.447 €
		Summe Anastrozol 1. Jahr	49,60 €	60.412,80 €- 262.384 €
		Summe Anastrozol Folgejahre	34,30 €	41.777,40 €- 181.447 €
		Fulvestrant		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)
Summe Fulvestrant 1. Jahr	1,30 €			1.583,40 €- 6.877 €
Summe Fulvestrant Folgejahre	1,30 €			1.583,40 €- 6.877 €
Letrozol		Bestimmung LH (EBM 32354)	4,90 €	5.968,20 €- 25.921 €
		Bestimmung FSH (EBM 32353)	4,50 €	5.481 €- 23.805 €
		Bestimmung Östradiol (EBM 32356)	4,60 €	5.602,80 €- 24.334 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €-6.877 €
		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	34,30 €	41.777,40 €-181.447 €
		Summe Letrozol 1. Jahr	49,60 €	60.412,80 €-262.384 €
		Summe Letrozol Folgejahre	34,30 €	41.777,40 €-181.447 €
Exemestan		Bestimmung LH (EBM 32354)	4,90 €	5.968,20 €-25.921 €
		Bestimmung FSH (EBM 32353)	4,50 €	5.481 €-23.805 €
		Bestimmung Östradiol (EBM 32356)	4,60 €	5.602,80 €-24.334 €
		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	34,30 €	41.777,40 €-181.447 €
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €-6.877 €
		Summe Exemestan 1. Jahr	49,60 €	60.412,80 €-262.384 €
		Summe Exemestan Folgejahre	34,30 €	41.777,40 €-181.447 €
Everolimus		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	13,20 €	16.077,60 €-69.828 €
		Bestimmung Glucose (EBM 32057)	3,00 €	3.654 €-15.870 €
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32067)	4,80 €	5.846,40 €-25.392 €
		Bestimmung Harnstoff (EBM 32065)	3,00 €	3.654 €-15.870 €
		Bestimmung Protein im Urin (EBM 32067)	6,00 €	7.308 €-31.740 €
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1,00 €	1.218 €-5.290 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Bestimmung Gesamtcholesterin (EBM 32060)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Bestimmung HDL-Cholesterin (EBM 32061)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Bestimmung LDL-Cholesterin (EBM 32062)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	3,00 €	3.654 €- 15.870 €
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €
		Summe Everolimus 1. Jahr	47,30 €	57.611,40 €- 250.217 €
		Summe Everolimus Folgejahre	46,00 €	56.028 €- 243.340 €
Megestrolacetat		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €
		Summe Megestrolacetat 1. Jahr	5,30 €	6.455,40 €- 28.037 €
		Summe Megestrolacetat Folgejahre	4,00 €	4.872 €- 21.160 €
MPA		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1,00 €	1.218 €- 5.290 €
		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €
		Summe MPA 1. Jahr	5,30 €	6.455,40 €- 28.037 €
		Summe MPA Folgejahre	4,00 €	4.872 €- 21.160 €
Goserelin		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €
		Summe Goserelin 1. Jahr	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €
		Summe Goserelin Folgejahre	0 €	0 €
Leuprorelin		Schwangerschaftsnachweis (EBM 32132)	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €
		Summe Leuprorelin 1. Jahr	1,30 €	1.583,40 €- 6.877 €
		Summe Leuprorelin Folgejahre	0 €	0 €
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; FSH: Follikelstimulierendes Hormon; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDL: High Density Lipoprotein; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; LDL: Low Density Lipoprotein; LH: Luteinisierendes Hormon; MPA: Medroxyprogesteronacetat.				

Tabelle 3-23: 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) – postmenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem /metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	1. Jahr: 16,50 € Folgejahre: 14,30 €	1. Jahr: 94.710 €- 411.510 € Folgejahre: 82.082 €- 356.642 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen ¹				
Tamoxifen	Frauen mit lokal fortgeschrittenem /metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	13,20 €	75.768 €- 329.208 €
		Bestimmung Calcium (EBM 32082)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Sonographische Untersuchung weiblicher Genitalorgane (EBM 33044)	15,02 €	86.214,80 €- 374.598,80 €
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) 6.-59. Lebensjahr (EBM 06211) ²	13,53 €	77.662,20 €- 337.438,20 €
		Augenärztliche Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) ab 60 Jahre (EBM 06212) ²	15,98 €	91.725,20 €- 398.541,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Summe Tamoxifen 1. Jahr	59,75-62,20 € ¹	342.965 €- 1.551.268 €
		Summe Tamoxifen Folgejahre	31,20 €	179.088 €- 778.128 €
Anastrozol		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
		Summe Anastrozol 1. Jahr	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
		Summe Anastrozol Folgejahre	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
Letrozol		Osteodensitometrische Untersuchung (bei Osteoporose) (EBM 34601)	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
		Summe Letrozol 1. Jahr	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
		Summe Letrozol Folgejahre	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
Exemestan		Osteodensitometrische Untersuchung (EBM 34601)	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
		Summe Exemestan 1. Jahr	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
		Summe Exemestan Folgejahre	34,30 €	196.882 €- 855.442 €
Everolimus		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (EBM 32122)	13,20 €	75.768 €- 329.208 €
		Bestimmung Glucose (EBM 32057)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung Kreatinin (EBM 32067)	4,80 €	27.552 €- 119.712 €
		Bestimmung Harnstoff (EBM 32065)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung Protein im Urin (EBM 32067)	6,00 €	34.440 €- 149.640 €
		Bestimmung GOT (EBM 32069)	1,00 €	5.740 €- 24.940 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Bestimmung GPT (EBM 32070)	1,00 €	5.740 €- 24.940 €
		Bestimmung GGT (EBM 32071)	1,00 €	5.740 €- 24.940 €
		Bestimmung Bilirubin Gesamt (EBM 32058)	1,00 €	5.740 €- 24.940 €
		Bestimmung Gesamtcholesterin (EBM 32060)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung HDL-Cholesterin (EBM 32061)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung LDL-Cholesterin (EBM 32062)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Bestimmung Triglyceride (EBM 32063)	3,00 €	17.220 €- 74.820 €
		Summe Everolimus 1. Jahr	46,00 €	264.040 €- 1.147.240 €
		Summe Everolimus Folgejahre	46,00 €	264.040 €- 1.147.240 €
<p>¹ Bei Letrozol und Fulvestrant fallen keine zusätzlichen GKV-Kosten regelhaft an.</p> <p>² Die Augenärztliche Grundpauschale ist altersabhängig, entsprechend ist entweder die eine oder die andere abrechenbar. In der Kalkulation zu den Jahrestherapiekosten wird demnach für die zusätzlichen GKV-Kosten eine Spanne angegeben.</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GGT: Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDL: High Density Lipoprotein; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; GOT: Glutamat-Oxalat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, LDL: Low Density Lipoprotein.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): prä- und perimenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro 1. Jahr/Folgejahre	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 1. Jahr/Folgejahre
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	35.634,42 €/ 35.632,22 €	43.402.723,56 €- 188.506.081,80 €/ 43.400.043,96 €- 188.494.443,80 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen			
Tamoxifen ¹	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	135,36 €-178,98 €/ 105,51 €-149,13 €	164.873,35 €- 946.812,14 €/ 128.516,05 €- 788.905,64 €
Anastrozol		314,92 € / 299,62 €	383.578,14 €- 1.665.951,05 €/ 364.942,74 €- 1.585.014,05 €
Fulvestrant		9.891,31 € / 9.130,54	12.047.615,58 €- 52.325.029,90 €/ 11.120.997,72 €- 48.300.556,60 €
Letrozol		297,13 € / 281,83 €	361.905,36 €- 1.571.822,11 €/ 343.269,96 €- 1.490.885,11 €
Exemestan		501,17 € / 485,87 €	610.419,99 €- 2.651.167,26 €/ 591.784,59 €- 2.570.230,26 €
Everolimus		54.749,28 €/ 54.747,98 €	66.684.625,75 €- 289.623.702,96 €/ 66.683.042,35 €- 289.616.825,96 €
Megestrolacetat		5.414,60 €/ 5.413,30 €	6.594.982,80 €- 28.643.234 €/ 6.593.399,40 €- 28.636.357 €
Medroxyprogesteronacetat (MPA) ¹		640,69 €-2.339,69 €/ 639,39 €-2.338,39 €	780.362,86 €- 12.376.981,26 €/ 778.779,46 €- 12.370.104,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro 1. Jahr/Folgejahre	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 1. Jahr/Folgejahre
Goserelin		2.292,29 €/ 2.290,99 €	2.792.009,22 €- 12.126.214,10 €/ 2.790.425,82 €- 12.119.337,10 €
Leuprorelin		1.893,66 €/ 1.892,36 €	2.306.477,88 €- 10.017.461,40 €/ 2.304.894,48 €- 10.010.584,40 €
^a : Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 493.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ¹ Die Spanne bei Tamoxifen und Medroxyprogesteronacetat (MPA) ergibt sich aus der Spanne der möglichen Tagesdosis von 20-40 mg bzw. 250-1000 mg. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; MPA: Medroxyprogesteronacetat.			

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): postmenopausale Patientinnen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro 1.Jahr/Folgejahre ¹	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 1.Jahr/Folgejahre
Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	35.634,42 €/ 35.632,22 €	204.541.570,80 €- 888.722.434,80 €/ 204.528.942,80 €- 888.667.566,80 €
Therapie mit Vergleichswirkstoffen			
Tamoxifen ²	Frauen mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten	134,06 €-180,13 €/ 105,51 €-149,13 €	769.527,36 €- 4.492.479,61 €/ 605.650,36 €- 3.719.339,61 €
Anastrozol		299,62 €	1.719.845,11 €- 7.472.637,11 €
Fulvestrant		9.890,01 €/ 9.129,24 €	56.768.657,40 €- 246.656.849,40 €/ 52.401.837,60 €- 227.683.245,60 €
Letrozol		281,83 €	1.617.708,98 €- 7.028.860,98 €
Exemestan		485,87 €	2.788.869,88 €- 12.117.493,88 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro 1.Jahr/Folgejahre ¹	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a 1.Jahr/Folgejahre
Everolimus		54.747,98 €	314.253.417,96 €- 1.365.414.676,62 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 493.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>1 Bei Angabe nur eines Wertes unterscheiden sich die Jahrestherapiekosten im 1. Jahr und den Folgejahren nicht.</p> <p>2 Die Spanne bei Tamoxifen ergibt sich aus der Spanne der möglichen Tagesdosis von 20-40 mg sowie der Berücksichtigung der Augenärztlichen Grundpauschale (inkl. diverse Untersuchungen und Leistungen) für das 6. –59. Lebensjahr (EBM 06211) oder ab 60 Jahren (EBM 06212).</p> <p>EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR: Hormonrezeptor.</p>			

Berechnung der Jahrestherapiekosten

Alle Kalkulationen der Jahrestherapiekosten wurden ohne eventuell anfallenden Verwurf berechnet. Bei Tabletten beziehen sich die Kosten somit auf den exakten Tablettenverbrauch.

Pauschalen werden nicht gesondert gelistet und sind nicht in die zusätzlichen GKV-Kosten miteinberechnet. Hierzu zählen die Onkologische Grundpauschale (EBM 13491 und 13792), die Zusatzpauschale zur Behandlung einer laboratoriumsmedizinisch oder histologisch/zytologisch gesicherten, primär hämatologischen und/oder onkologischen und/oder immunologischen Systemerkrankung (EBM 13500), die Pauschale aus der Onkologie-Vereinbarung für Behandlung solider Tumoren (GOP 86512), die Zusatzpauschale für intensive, aplasieinduzierende und/oder toxisitätsadaptierte antiproliferative Behandlung (EBM 13502) sowie gynäkologische Grundpauschalen (EBM 08211 und 08212).

Für prä- und perimenopausale Patientinnen fallen neben den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die notwendige Ovarialsuppression vor Beginn der Therapie je nach angewandter Methode, medikamentöse Ovarialsuppression, Ovariectomie oder Radiomenolyse, noch weitere Kosten an. Für die medikamentöse Ovarialsuppression stehen die beiden GnRH-Analoga Goserelin und Leuprorelin zur Verfügung. Hierfür entstehen pro Jahr folgende Kosten (1. Jahr/Folgejahre):

- Medikamentöse Ovarialsuppression: 2.292,29 €/2.290,99 € (Goserelin) bzw. 1.893,66 €/1.892,36 € (Leuprorelin)

Diese zusätzlichen Kosten zur Ovarialsuppression werden im Folgenden nicht für jedes Medikament gesondert gelistet, da es für alle Wirkstoffe bei prä- und perimenopausalen Frauen gilt.

Palbociclib

Palbociclib wird täglich in einer Dosis von 125 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 273 Tagen pro Jahr aufgrund der zyklischen Gabe (21 Tage Therapie gefolgt von einer

7-tägigen Einnahmepause) werden somit 273 Tabletten á 125 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 2.739,84 € pro Packung mit 21 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 35.617,92 € pro Jahr.

Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 16,50 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 14,30 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 35.634,42 € bzw. 35.632,22 €.

Da Palbociclib laut Fachinformation in Kombination mit Fulvestrant gegeben wird (7), ist eine Addition der in diesem Kapitel dargestellten Jahrestherapiekosten von Fulvestrant angezeigt.

Tamoxifen

Tamoxifen wird täglich in einer Dosierung von 20 bis 40 mg verabreicht. Unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 Filmtabletten á 20 mg bzw. 40 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 20,36 € bzw. 32,31 € pro Packung mit 100 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 74,31 € bis 117,93 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 61,05 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 31,20 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 135,36 € bis 178,98 € bzw. 105,51 € bis 149,13 €.

Für postmenopausale Patientinnen addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 59,75 € bis 62,20 € im ersten Behandlungsjahr (je nachdem ob die Augenärztliche Grundpauschale für das 6. –59. Lebensjahr oder ab 60 Jahren berücksichtigt wird) bzw. 31,20 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 134,06 € bis 180,13 € bzw. 105,51 € bis 149,13 €.

Anastrozol

Anastrozol wird in einer fixen Dosierung von 1 mg pro Tag verabreicht. Bei einer Wirkstoffmenge von 1 mg pro Tablette und unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 Filmtabletten á 1 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 87,23 € pro Packung mit 120 Tabletten für die GKV (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 265,32 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 49,60 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 34,30 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 314,92 € bzw. 299,62 €.

Für postmenopausale Patientinnen addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 34,30 € sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den

Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 299,62 €.

Fulvestrant

Fulvestrant wird in einer Dosis von 500 mg in jeweils zwei Ampullen von 250 mg intramuskulär injiziert. Die Gabe erfolgt 1x monatlich und bei Therapiebeginn im ersten Monat zweimal. Pro Jahr ergeben sich somit insgesamt 12 Gaben bzw. 13 Gaben im ersten Behandlungsjahr. Bei einer Wirkstoffmenge von 250 mg pro Injektion werden somit 24 bzw. 26 Injektionen á 250 mg pro Jahr benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 760,77 € pro Packung mit zwei Injektionen á 250 mg (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 9.890,01 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 9.129,24 € in den Folgejahren.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 1,30 € sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 9.891,31 € bzw. 9.130,54 €.

Für postmenopausale Patientinnen sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu addieren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 9.890,01 € bzw. 9.129,24 €.

Letrozol

Letrozol wird in einer fixen Dosierung von 2,5 mg pro Tag verabreicht. Bei einer Wirkstoffmenge von 2,5 mg pro Tablette und unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 Filmtabletten á 2,5 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 81,38 € pro Packung mit 120 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 247,53 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 49,60 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 34,30 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 297,13 € bzw. 281,83 €.

Für postmenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 34,30 € sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 281,83 €.

Exemestan

Exemestan wird in einer fixen Dosierung von 25 mg pro Tag verabreicht. Bei einer Wirkstoffmenge von 25 mg pro Tablette und unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 Filmtabletten á 25 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 148,46 € pro Packung mit 120 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 451,57 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 49,60 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 34,30 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 501,17 € bzw. 485,87 €.

Für postmenopausale Patientinnen addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 34,30 € sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 485,87 €.

Everolimus

Everolimus wird in einer fixen Dosierung von 10 mg pro Tag verabreicht. Bei einer Wirkstoffmenge von 10 mg pro Tablette und unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 Filmtabletten á 10 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 13.488,16 € pro Packung mit 90 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 54.701,98 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 47,30 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 46,00 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 54.749,28 € bzw. 54.747,98 €.

Für postmenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 46,00 € sowohl im ersten Behandlungsjahr als auch in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 54.747,98 €.

Da Everolimus laut Fachinformation in Kombination mit Exemestan gegeben wird, ist eine Addition der in diesem Kapitel dargestellten Jahrestherapiekosten von Exemestan angezeigt (6).

Megestrolacetat

Megestrolacetat wird in einer fixen Dosierung von 160 mg pro Tag verabreicht. Bei einer Wirkstoffmenge von 160 mg pro Tablette und unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 Filmtabletten á 160 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 444,60 € pro Packung mit 30 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 5.409,30 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 5,30 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 4,00 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 5.414,60 € bzw. 5.413,30 €.

Medroxyprogesteronacetat

Medroxyprogesteronacetat wird in einer Dosierung von 250 bis 1.000 mg pro Tag verabreicht. Bei einer Wirkstoffmenge von 250 mg bzw. 500 mg pro Tablette und unter der Annahme von 365 Tagesgaben werden 365 Tabletten á 250 mg bzw. 730 Tabletten à 500 mg benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 174,08 € pro Packung mit 100 Tabletten der Wirkstoffstärke 250 mg bzw. 319,78 € pro Packung mit 100 Tabletten der Wirkstoffstärke 500 mg (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 635,39 € bis 2.334,39 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 5,30 € im ersten Behandlungsjahr bzw. 4,00 € in den Folgejahren. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 640,69 € bis 2.339,69 € bzw. 639,39 € bis 2.338,39 €.

Goserelin

Goserelin wird in einer Dosierung von 3,6 mg einmal alle 28 Tage verabreicht (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei einer Wirkstoffmenge von 3,6 mg pro Fertigspritze und unter der Annahme von 13 Gaben pro Jahr werden 13 Fertigspritzen benötigt. Bei Kosten für die GKV von 574,28 € pro Packung mit drei Fertigspritzen (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 2.290,99 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 1,30 € im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 2.292,29 € bzw. 2.290,99 €.

Leuprorelin

Leuprorelin wird in einer Dosierung von 3,75 mg einmal monatlich verabreicht (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei einer Wirkstoffmenge von 3,75 mg pro Fertigspritze und unter der Annahme von 12 Gaben pro Jahr werden 12 Fertigspritzen benötigt. Bei Kosten für die GKV von 473,09 € pro Packung mit drei Fertigspritzen (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 1.892,36 € pro Jahr.

Für prä- und perimenopausale Patientinnen addieren sich hierzu die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patientin in Höhe von 1,30 € im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patientin in Höhe von 1.893,66 € bzw. 1.892,36 €.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Voraussichtlicher Versorgungsanteil von Palbociclib im genannten Anwendungsgebiet

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

Kontraindikationen

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

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Die zu erwartende Rate an Therapieabbrüchen orientiert sich an den Ergebnissen der klinischen Studie PALOMA-3. Der relative Anteil an unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Therapie mit Palbociclib führten, betrug 7%.

Patientenpräferenzen in Deutschland

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

Aufteilung ambulant/stationär

Da die Applikation des zu bewertenden Arzneimittels, Palbociclib, oral und die des Kombinationspartners Fulvestrant intramuskulär erfolgt, kann grundsätzlich von einer ambulanten Behandlungsform ausgegangen werden. Eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist aufgrund fehlender geeigneter Daten nicht möglich.

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

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

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

Laut einer Analyse aus dem klinischen TMK, einer nationalen prospektiven Beobachtungsstudie, an der seit dem Jahr 2007 295 niedergelassene Onkologen mit 3.500 Brustkrebs-Patientinnen teilgenommen haben, erhalten 74% der HR-positiven Patientinnen, die eine Erstlinientherapie gegen den metastasierten Brustkrebs durchlaufen haben, eine Zweitlinientherapie, davon wiederum 55% eine Drittlinientherapie und 35% eine Viertlinienbehandlung (17).

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

Zu einer Eingrenzung der Obergrenze wird die in Abschnitt 3.2.4 berechnete 5-Jahres Prävalenz von 40.852 Patientinnen in der GKV mit lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs zu Grunde gelegt und auf fünf Jahre verteilt. Dies entspricht ca. 8.200 Patientinnen pro Jahr. Für jedes Jahr wird der prozentuale Anteil der diagnostizierten Patientinnen entsprechend der oben genannten Therapielinien angenommen. Für das erste Jahr ergeben sich demnach ca. 8.200 (100%) Patientinnen, im zweiten Jahr ca. 6.000 (74%) im dritten Jahr ca. 4.500 (55%) und im vierten und fünften Jahr jeweils ca. 2.900 (35%) hiervon. Die Aufsummierung der Patientinnen aus diesem 5-Jahres Zeitraum ergibt eine Anzahl von ca. 24.500. Diese wird als nun nicht mehr überschätzte Obergrenze der GKV-Population eingesetzt, für die eine Behandlung mit Palbociclib in Frage kommt.

Bei der Betrachtung der Untergrenze wird wieder von der Inzidenz ausgegangen, die -zum Zweck der Eingrenzung der Spanne- um die weiteren Therapielinien in den Folgejahren erweitert wird. Wird im Jahr 2018 eine Inzidenz von Patientinnen der Zielpopulation (lokal fortgeschrittener, metastasierter HR-positiver, HER2-negativer Brustkrebs, der für eine endokrine Therapie geeignet ist) von 9.402 erwartet, dann sind es im Jahr 2019 erneut 9.402 zuzüglich 74% der Inzidenzfälle aus 2018, die 2019 in Zweitlinie behandelt werden (6.957). Im dritten Jahr ergänzt sich die Anzahl aus 2019 (16.359) nochmals um 55% (5.171), wodurch sich eine Gesamtzahl von 47.291 ergibt. Der Mittelwert aus drei Jahrgängen ergibt ca. 15.800

Patientinnen gemäß der Zielpopulation und wird für die weitere Betrachtung als konkretisierte Untergrenze festgelegt.

Die Spannweite aus Abschnitt 3.2.3; Modul 3B mit 9.402-41.045 Patientinnen (Mittelwert 25.223), wird durch Berücksichtigung der Therapielinien somit auf eine neue Spannweite von hier ca. 15.800-24.500 eingegrenzt (Mittelwert 20.150), um den Versorgungskontext genauer abschätzen zu können.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich daraus, dass Palbociclib trotz der sinn- und wirkungsvollen Ergänzung zur endokrinen Therapie, nicht sofort in allen Therapielinien als Kombinationspartner eingesetzt werden wird. Unter der Annahme des Versorgungsanteils, dass Palbociclib ca. 30% zur endokrinen Therapie kombiniert wird, ergeben sich ca. 6.000 mit Palbociclib zu behandelnde Patientinnen pro Jahr und über beide Anwendungsgebiete (A und B) hinweg.

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

Aus den oben dargelegten Gründen stellen die aufgeführten Therapiekosten demnach eine Überschätzung der tatsächlich durch Palbociclib entstehenden Kosten dar. Weiterhin ist davon auszugehen, dass die hier im Sinne der Vergleichbarkeit der Berechnung zugrunde gelegten Behandlungsdauern von 12 Monaten vor allem in den späteren Therapielinien in diesem Anwendungsgebiet B eine zusätzliche Überschätzung darstellen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zu Kosten, Verbrauch und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

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

Die DDD-Definitionen in Tabelle 3-15 sind der amtlichen ATC-/DDD-Klassifikation, die auf der Internetseite des wissenschaftlichen Instituts der Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) (<http://www.wido.de/>) veröffentlicht ist, entnommen worden. Die Dosierungsangaben stammen aus den Fachinformationen des zu bewerteten Arzneimittels und der Vergleichswirkstoffe.

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (14). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGBV wurde der in der Lauer-Taxe vom 01. August 2018 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €).

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Die Beschreibungen der Leistungen entsprechen dabei den Beschreibungen der Gebührenordnungspunkte im EBM bzw. in Anlage 7 des BMV. Hierbei sind die abrechenbaren ärztlichen Leistungen von arztgruppenspezifischen und arztgruppenübergreifenden Gebührenordnungspositionen, sowie im Besonderen von der Teilnahme an der Onkologie-Vereinbarung abhängig.

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

Tabelle 3-26: Onkologie-Vereinbarungspauschalen der KV

KV-Region	Onkologie-Vereinbarung Behandlung onkologischer Patienten (GOP 86512)	Stand	Referenz
Schleswig-Holstein	24,69 €	2018	https://www.kvsh.de/db2b/upload/downloads/2018_01_01%20Onkologievereinbarung.pdf
Hamburg	25,56 €	2018	http://www.kvhh.net/media/public/db/media/1/2012/01/367/umsetzungsvereinbarung_onkologie.pdf
Niedersachsen	26,54 €	2018	http://www.kvn.de/icc/internet/med/a77/a7760051-b0d3-6c21-4efc-35b8ff6bcbbb,11111111-1111-1111-1111-111111111111,isDownload.pdf
Bremen	28,37 €	2018	https://www.kvhb.de/sites/default/files/umsetzungsvereinbarung-onkologie.pdf
Westfalen-Lippe	28,37 €	2018	https://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/onkologie/onkologie_ergaenzungsverinbarung.pdf
Nordrhein	25,56 €	2018	https://www.kvno.de/downloads/quali/onkvereinb.pdf
Saarland	25,56 €	2018	https://www.kvsaarland.de/documents/10184//480799//Onkologie-Vereinbarung+ab+01.01.2010
Rheinland-Pfalz	25,56 €	2018	https://www.kv-rlp.de/
Hessen	28,42 €	2018	https://www.kvhessen.de/fileadmin/media/documents/Mitglieder/Qualitaet/Qualitaetsssicherung_und_Genehmigungspflicht/Onkologie/Onkologie_Vereinbarung_ergaenzend_KVH.pdf
Baden-Württemberg	29,16 €	2018	https://www.kvbawue.de/praxis/abrechnung-honorar/ebm-regionale-gebuehrenziffern/regionale-gop/
Bayern	28,36 €	2018	https://www.kvb.de/
Thüringen	16,55 €	2018	http://www.kv-thueringen.de/mitglieder/vertraege/o/onkologie_vereinbarung/00_onkologie_vereinb_ab_2015/10_onkovereinbg_alle_kk.pdf
Sachsen	15,96 €	2018	https://www.kvs-sachsen.de/fileadmin/data/kvs/downloads/vertrag/Onkologie-Vereinbarung-ab-01-04-2016.pdf
Sachsen-Anhalt	24,36 €	2018	https://www.kvsa.de/fileadmin/user_upload/PDF/Praxis/Onkologie/PN_Weitergeltung_Ergaenzungsvereinbarung_Anlage_7.pdf
Brandenburg	25,37 €	2018	https://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/praxis/kvbbvertraege/aktuell/verbaende_krankenkassen/1.12._anwendungsvb_onkologie_2nt.pdf
Berlin	40,22 € (+Zuschläge für besonders qualifizierte Ärzte)	2018	https://www.kvberlin.de/20praxis/60vertrag/10vertraege/onkologie/onkovb_verg_1009.pdf

KV-Region	Onkologie-Vereinbarung Behandlung onkologischer Patienten (GOP 86512)	Stand	Referenz
Mecklenburg-Vorpommern	25,56 €	2018	http://www.kvmv.info/
Durchschnitt aller KV	26,13 €		
GOP: Gebührenordnungspositionen; KV: Kassenärztliche Vereinigungen.			

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2018-B-072. Palbociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinoms nach endokriner Vortherapie. 20.07.2018.
2. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex®- GYN (Goserelin). Stand: April 2015.
3. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Letrozol Heumann 2,5 mg Filmtabletten. Stand: September 2017.
4. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Tamoxifen 20 Heumann. Stand: Februar. 2018.
5. Hexal AG. Fachinformation MPA Hexal® (Medroxyprogesteron) Tabletten. Stand: Juli 2015.
6. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Afinitor® (Everolimus). Stand: Juni 2017.
7. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: Juli. 2018.
8. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Exemestan Pfizer®. Stand: Dezember 2017.
9. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Anastrozol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten. Stand: April. 2014.
10. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Fulvestrant-ratiopharm® 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: September 2017.
11. PharmaSwiss C'eska republika s.r.o. Fachinformation Megestat® (Megestrol) 160 mg Tabletten. Stand: November 2014.
12. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone®-Gyn (Leuprorelin) Monats-Depot 3,75 mg - Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Stand: März 2016.
13. WIdO. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. 2018.
14. LAUER-FISCHER GmbH. WEBAPO® InfoSystem - LAUER-TAXE® Kompetenz online. . 2018. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de>. [Zugriff am: 01.08.2018]

15. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2018.
16. GKV-Spitzenverband (Spitzenverband Bund der Krankenkassen). Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte). 2018.
17. Marschner ND, K. U.; Müller-Hagen, S.; Kruggel, L.; Jänicke, M.; Tesch, H.,. Overall survival and sequential treatment of patients with metastatic breast cancer treated by German office-based medical oncologists - outcome data from the TMK registry group. *The Breast*. 2013;22(3).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Dosierung

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

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

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

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

Dosisanpassung

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

Einige Nebenwirkungen erfordern möglicherweise vorübergehende Dosisunterbrechungen/ Dosisverzögerungen und/oder Dosisreduzierungen oder den dauerhaften Abbruch der

Behandlung nach den Reduktionsplänen der Tabellen Tabelle 3-27, Tabelle 3-28 und Tabelle 3-29 (siehe auch Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 3-27: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

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

Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 15. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Bei Patienten mit Neutropenie maximal des Grads 1 oder 2 in den ersten 6 Zyklen sollten für nachfolgende Zyklen alle 3 Monate Kontrollen des großen Blutbildes erfolgen, jeweils zu Beginn jedes Zyklus und sofern klinisch indiziert.

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

Tabelle 3-28: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Grad 3 ^a	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u> IBRANCE-Behandlung unterbrechen bis zum Wiedererreichen von Grad ≤ 2 und großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>15. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> Bei Grad 3 an Tag 15, IBRANCE-Behandlung mit der aktuellen Dosierung bis Zyklusende fortsetzen und am 22. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes. Bei Grad 4 an Tag 22 siehe Leitlinien zur Dosisanpassung bei Grad 4 unten.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (>1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung an Tag 1 nachfolgender Behandlungszyklen erwägen.</p>

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad-3-ANC ^b (<1.000 bis 500/mm ³) + Fieber ≥38,5 °C und/oder Infektion	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4 ^a	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.

Gradabstufung nach CTCAE 4.0.
^a Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert).
^b ANC: Grad 1: ANC <LLN-1.500/mm³; Grad 2: ANC 1000≤1.500/mm³; Grad 3: ANC 500≤1.000/mm³; Grad 4: ANC <500/mm³.
 ANC: Gesamt-Neutrophilenzahlen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal

Tabelle 3-29: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht-hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Nicht-hämatologische Toxizität vom Grad ≥3 (bei Fortbestehen trotz medizinischer Behandlung)	Unterbrechen bis Rückgang der Symptome auf: <ul style="list-style-type: none"> • Grad ≤1 • Grad ≤2 (sofern nicht als Sicherheitsrisiko für den Patienten eingeschätzt) Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.

Gradabstufung nach CTCAE 4.0.
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit stark

eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 75 mg IBRANCE (3/1 Schema, siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 15 mL/min) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Hämodialyse-Patienten liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

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

Gegenanzeigen

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Prä- und perimenopausale Frauen

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

Kritische viszerale Erkrankung

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

Hämatologische Störungen

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

Infektionen

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

In randomisierten klinischen Studien traten Infektionen häufiger bei Patienten auf, die mit IBRANCE behandelt wurden, als Patienten, die in dem jeweiligen Vergleichsarm behandelt wurden. Infektionen des Grads 3 und 4 traten bei 4,5% bzw. 0,7% der Patienten auf, die in einer beliebigen Kombination mit IBRANCE behandelt wurden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

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

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion ist IBRANCE mit Vorsicht zu dosieren, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2)

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion ist IBRANCE mit Vorsicht zu dosieren, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2).

Gleichzeitige Behandlung mit Cytochrome P450 (CYP)3A4-Inhibitoren oder –Induktoren

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

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zu einer verminderten Palbociclib-Exposition führen und folglich ein Risiko für eine fehlende Wirksamkeit darstellen. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit starken CYP3A4-Induktoren

vermieden werden. Für die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit mäßig starken CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner

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

Lactose

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Palbociclib

Wirkung von CYP3A-Inhibitoren

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

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

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

Wirkung von CYP3A-Induktoren

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

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

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 400 mg-Dosen des mäßigen CYP3A-Induktors Modafinil mit einer 125 mg-Einzeldosis IBRANCE verringerte die Palbociclib- AUC_{inf} und die

C_{\max} um 32% bzw. 11% im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125 mg-Einzeldosis IBRANCE. Für mäßig starke CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Wirkung säurereduzierender Arzneimittel

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

Im nüchternen Zustand führte die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen des PPI Rabeprazol mit einer 125 mg-Einzeldosis IBRANCE zu einer Verringerung des AUC_{inf} und C_{\max} von Palbociclib um 62% bzw. 80%. Daher sollte IBRANCE mit Nahrung, vorzugsweise mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Wirkungen von Palbociclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Letrozol

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

Wirkung von Tamoxifen auf die Palbociclib-Exposition

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

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Fulvestrant

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

Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und oralen Kontrazeptiva

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

In-vitro-Studien mit Transportproteinen

Basierend auf *In-vitro*-Daten wird Palbociclib wahrscheinlich den intestinalen, durch P-Glykoprotein (P-gp) und das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) vermittelten Transport hemmen. Daher kann die gemeinsame Anwendung von Palbociclib mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin) oder BCRP (z. B. Pravastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazin) sind, möglicherweise deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken.

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

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

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

In der nachfolgenden Tabelle 3-30 werden wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und fehlende Informationen als vorgeschlagene Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-30: Tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans (1)

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)						
Wichtiges identifiziertes Risiko								
Myelosuppression	<p>Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie werden in der Fachinformation (Abschnitt 4.8) als sehr häufige, mit der Einnahme von Palbociclib assoziierte Nebenwirkungen identifiziert.</p> <p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.2, Dosierung und Art der Anwendung:</p> <p>Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 14. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.</p> <p>Für die Behandlung mit IBRANCE werden Gesamt-Neutrophilenzahlen (<i>Absolute Neutrophil Counts, ANC</i>) von $\geq 1.000/\text{mm}^3$ und Thrombozytenzahlen von $\geq 50.000/\text{mm}^3$ empfohlen.</p> <p>IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität</p> <table border="1" data-bbox="480 1256 1091 1971"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 1256 735 1301">CTCAE-Grad</th> <th data-bbox="735 1256 1091 1301">Dosisanpassungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="480 1301 735 1379">Grad 1 oder 2</td> <td data-bbox="735 1301 1091 1379">Keine Dosisanpassung erforderlich.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1379 735 1971">Grad 3^a</td> <td data-bbox="735 1379 1091 1971"> <p><u>1. Tag des Zyklus:</u> IBRANCE-Behandlung unterbrechen, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	CTCAE-Grad	Dosisanpassungen	Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.	Grad 3 ^a	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u> IBRANCE-Behandlung unterbrechen, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>
CTCAE-Grad	Dosisanpassungen							
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich.							
Grad 3 ^a	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u> IBRANCE-Behandlung unterbrechen, großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad ≤ 2 den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>14. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> IBRANCE-Behandlung mit aktueller Dosierung bis Zyklusende fortsetzen. Am 21. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes.</p>							

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)		Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
		Bei verzögerter Erholung (>1 Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung an Tag 1 nachfolgender Behandlungszyklen erwägen.	
	Grad-3-ANC ^b (<1.000 bis 500/mm ³) + Fieber $\geq 38,5$ °C und/oder Infektion	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.	
	Grad 4 ^a	IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad ≤ 2 unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstgeringeren Dosierung.	
<p>Gradabstufung nach CTCAE 4.0. ANC = <i>Absolute Neutrophil Counts</i> (Gesamt-Neutrophilenzahlen); CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; LLN = <i>Lower Limit of Normal</i> (unterer Grenzwert)</p> <p>^a Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert).</p> <p>^b ANC: Grad 1: ANC <LLN-1.500/mm³; Grad 2: ANC 1000\leq1.500/mm³; Grad 3: ANC 500\leq1.000/mm³; Grad 4: ANC <500/mm³.</p>			
<p>Fachinformation, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p><u>Hämatologische Störungen</u></p> <p>Eine Dosisunterbrechung, Dosisreduzierung oder Dosisverzögerung wird zu Beginn der Behandlungszyklen bei Patienten empfohlen, die eine Neutropenie des Grads 3 oder 4 entwickeln. Es sollte eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen (Auszüge)</p> <p>Die häufigsten ($\geq 20\%$) unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) beliebiger Schweregrade, die bei Patienten berichtet wurden, die Palbociclib in randomisierten klinischen Studien</p>			

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)																																				
	<p>erhielten, waren (unter anderen) Neutropenie, Leukopenie und Anämie. Die häufigsten ($\geq 2\%$) unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Palbociclib mit einem Schweregrad ≥ 3 waren (unter anderen) Neutropenie, Leukopenie und Anämie.</p> <p>Tabelle 4 zeigt die UAWs aus dem gepoolten Datensatz von 3 randomisierten Studien.</p> <p>Die Nebenwirkungen werden entsprechend ihrer Häufigkeit und der Systemorganklasse aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppierungen sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).</p> <p>Tabelle 4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen basierend auf gepoolten Datensätzen aus 3 randomisierten Studien (n = 872)</p> <table border="1" data-bbox="480 891 1121 1626"> <thead> <tr> <th data-bbox="480 891 775 1048">Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung^a</th> <th data-bbox="775 891 906 1048">Alle Schwere- grade n (%)</th> <th data-bbox="906 891 1018 1048">Grad 3 n (%)</th> <th data-bbox="1018 891 1121 1048">Grad 4 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="480 1048 1121 1149">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="480 1149 1121 1193"><i>Sehr häufig</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1193 775 1272">Neutropenie^c</td> <td data-bbox="775 1193 906 1272">703 (80,6)</td> <td data-bbox="906 1193 1018 1272">482 (55,3)</td> <td data-bbox="1018 1193 1121 1272">88 (10,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1272 775 1350">Leukopenie^d</td> <td data-bbox="775 1272 906 1350">394 (45,2)</td> <td data-bbox="906 1272 1018 1350">228 (26,1)</td> <td data-bbox="1018 1272 1121 1350">5 (0,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1350 775 1429">Anämie^e</td> <td data-bbox="775 1350 906 1429">241 (27,6)</td> <td data-bbox="906 1350 1018 1429">38 (4,4)</td> <td data-bbox="1018 1350 1121 1429">2 (0,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1429 775 1507">Thrombozytopenie^f</td> <td data-bbox="775 1429 906 1507">166 (19,0)</td> <td data-bbox="906 1429 1018 1507">14 (1,6)</td> <td data-bbox="1018 1429 1121 1507">3 (0,3)</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="480 1507 1121 1552"><i>Häufig</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="480 1552 775 1626">Febrile Neutropenie</td> <td data-bbox="775 1552 906 1626">14 (1,6)</td> <td data-bbox="906 1552 1018 1626">10 (1,1)</td> <td data-bbox="1018 1552 1121 1626">1 (0,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="480 1626 1121 1977"> n=Anzahl der Patienten ^a Bevorzugte Bezeichnungen (<i>Preferred Terms</i>, PTs) aus MedDRA 17.1. ^c Neutropenie umfasst folgende PTs: Neutropenie, Neutrophilenzahl vermindert. ^d Leukopenie umfasst folgende PTs: Leukopenie, Leukozytenzahl vermindert. ^e Anämie umfasst folgende PTs: Anämie, Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit vermindert. ^f Thrombozytopenie umfasst folgende PTs: Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl vermindert. </p>	Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung ^a	Alle Schwere- grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				<i>Sehr häufig</i>				Neutropenie ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)	Leukopenie ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)	Anämie ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)	Thrombozytopenie ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)	<i>Häufig</i>				Febrile Neutropenie	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)	
Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung ^a	Alle Schwere- grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)																																			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems																																						
<i>Sehr häufig</i>																																						
Neutropenie ^c	703 (80,6)	482 (55,3)	88 (10,1)																																			
Leukopenie ^d	394 (45,2)	228 (26,1)	5 (0,6)																																			
Anämie ^e	241 (27,6)	38 (4,4)	2 (0,2)																																			
Thrombozytopenie ^f	166 (19,0)	14 (1,6)	3 (0,3)																																			
<i>Häufig</i>																																						
Febrile Neutropenie	14 (1,6)	10 (1,1)	1 (0,1)																																			

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p><u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u></p> <p>Insgesamt wurde Neutropenie unabhängig vom Schweregrad bei 703 (80,6%) der Patienten berichtet, die IBRANCE unabhängig von der Kombination erhielten. Neutropenie des Grads 3 wurde bei 482 (55,3%) der Patienten berichtet und Neutropenie des Grads 4 bei 88 (10,1%) Patienten (siehe Tabelle 4).</p> <p>Über 3 randomisierte klinische Studien betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Neutropenie unabhängig vom Schweregrad 15 Tage (13-317 Tage) und die mediane Dauer einer Neutropenie des Schweregrads ≥ 3 betrug 7 Tage.</p> <p>Febrile Neutropenie wurde bei 0,9% der Patienten berichtet, die IBRANCE in Kombination mit Fulvestrant erhielten, und bei 2,1% der Patienten, die Palbociclib in Kombination mit Letrozol erhielten.</p> <p>Febrile Neutropenie wurde bei ca. 2% der Patienten berichtet, die IBRANCE im Rahmen des gesamten klinischen Programms erhielten.</p> <p>Packungsbeilage</p> <p>2. Was sollten Sie vor der Einnahme von IBRANCE beachten?</p> <p>Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen</p> <p>IBRANCE kann die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen verringern und Ihr Immunsystem schwächen. Das Risiko, dass Sie eine Infektion bekommen, kann somit unter der Einnahme von IBRANCE erhöht sein.</p> <p>Benachrichtigen Sie den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie Symptome einer Infektion haben, wie zum Beispiel Schüttelfrost oder Fieber.</p> <p>Während der Behandlung wird Ihnen regelmäßig Blut abgenommen, um mögliche Auswirkungen von IBRANCE auf Ihre Blutzellen (weiße und rote Blutkörperchen und Blutplättchen) zu untersuchen.</p> <p>4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?</p> <p>Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.</p> <p>Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn es bei Ihnen zu einem der folgenden Symptome kommt: Fieber, Schüttelfrost, Schwächegefühl, Atemnot, Blutung oder Neigung zu Blutergüssen, da es sich um Anzeichen einer schwerwiegenden Bluterkrankung handeln könnte.</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>Weitere mögliche Nebenwirkungen von IBRANCE sind:</p> <p>Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):</p> <p>Verringerung der Anzahl weißer und roter Blutkörperchen sowie der Blutplättchen</p> <p>Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):</p> <p>Fieber mit Abfall der weißen Blutkörperchen (febrile Neutropenie)</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Keine vorgesehen</p>	
Wichtige potentielle Risiken		
QT-Intervall Verlängerung	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften:</p> <p><u>Kardiale Elektrophysiologie</u></p> <p>Der Effekt von Palbociclib auf das QT-Intervall (QTc) wurde mithilfe einer zeitangepassten EKG-Veränderung gegenüber der Baseline und PK-Daten an 77 Brustkrebspatientinnen bewertet. Die obere Grenze des einseitigen 95%-KI für den Anstieg gegenüber der Baseline im QTc betrug zu allen Zeitpunkten bei Steady State Konzentrationen bei der empfohlenen Dosis von 125 mg (3/1 Schema) weniger als 8 ms. Folglich wurden für Palbociclib bei der empfohlenen Dosis keine relevanten Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit (Auszüge):</p> <p>Zusätzlich wurden kardiovaskuläre Effekte (korrigiertes QT-Intervall [QTc]-Verlängerung, verminderte Herzfrequenz und erhöhtes RR-Intervall und systolischer Blutdruck) bei Hunden mit Telemetern bei einer im Vergleich zum Menschen ≥ 4 Mal höheren klinischen Exposition (basierend auf dem C_{max}) beobachtet.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Keine vorgesehen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung zeit-adjustierter EKG- und PK-Daten aus einem Subset an Patientinnen in der konfirmatorischen Phase-III-Studie 1008 • Um eine extensivere Bewertung des Effekts von Palbociclib auf die Verlängerung des QTc-Intervalls zu erzielen, wird, als Alternative zu einer TQT-Studie, eine Konzentrations-QTc-Modellierungs-analyse unter Zuhilfenahme zeitadjustierter EKG- und PK-Daten durchgeführt.
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Keine</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Keine vorgesehen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
Hyperglykämie	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit (Auszüge):</p> <p>Die Effekte auf den Glucosestoffwechsel waren assoziiert mit Befunden in Pankreas und sekundäre Effekte auf Augen, Zähne, Nieren und Fettgewebe in Studien mit einer Dauer von ≥ 15 Wochen nur bei Ratten. Knochenveränderungen wurden bei Ratten erst nach 27 Wochen bei gleicher Dosis beobachtet. Diese systemischen Toxizitäten wurden generell bei klinisch relevanten Expositionen (auf Grundlage der AUC) beobachtet. Die Reversibilität der Effekte auf Glucosehomöostase, Pankreas, Augen, Nieren und Knochen konnte nach einem 12-wöchigen Zeitraum ohne Dosierung nicht festgestellt werden, während eine teilweise bis vollständige Reversibilität der Effekte auf das Blut- und Lymphsystem und die männlichen Reproduktionsorgane, Zähne und Fettgewebe beobachtet wurde.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten</p> <p>Keine vorgesehen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Studie 1027 werden serielle Messungen von HbA1c, baseline / on-study Nüchtern-glucose und Insulin, sowie ophthalmolo-gische Untersuchungen zur Baseline und anschließend in periodischen Abständen durchgeführt, um das klinische Risiko nicht-klinischer Befunde zu bestimmen.
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung</u></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten während und mindestens 3 Wochen (Frauen) bzw. 14 Wochen (Männer) nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden).</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Palbociclib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität. Die Anwendung von IBRANCE während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es liegen keine Studien bei Menschen oder Tieren zu den Auswirkungen von Palbociclib auf die Milchproduktion, das Vorhandensein in der Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf das gestillte Kind vor. Es ist nicht</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>bekannt, ob Palbociclib in die Muttermilch übergeht. Mit Palbociclib behandelte Frauen sollten nicht stillen.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>In nichtklinischen Reproduktionsstudien wurden keine Auswirkungen auf die Zyklusdauer (weibliche Ratten) oder auf Paarungsleistung und Fertilität bei (männlichen oder weiblichen) Ratten festgestellt. Beim Menschen liegen jedoch keine klinischen Daten über die Auswirkungen auf die Fertilität vor. Basierend auf Erkenntnissen über die männlichen Fortpflanzungsorgane (Degeneration der Hodenkanälchen, epididymale Hypospermie, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Prostatasekretion) aus nichtklinischen Sicherheitsstudien kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Palbociclib beeinträchtigt werden. Daher sollten Männer vor Beginn einer IBRANCE-Behandlung eine Spermakonservierung in Betracht ziehen.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit:</p> <p><u>Beeinträchtigung der Fertilität</u></p> <p>Palbociclib hatte keinen Effekt auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität weiblicher Ratten bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag (etwa die 3-fache humane klinische Exposition gemäß AUC), und es wurden keine unerwünschten Effekte auf weibliche Reproduktionsgewebe in Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Anwendung mit bis zu 300 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 3 mg/kg/Tag bei Hunden beobachtet (etwa die 5- beziehungsweise 3-fache humane klinische Exposition gemäß AUC).</p> <p>Palbociclib hat vermutlich das Potenzial zur Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit und Fertilität (basierend auf nichtklinischen Erkenntnissen über Ratten und Hunde). Palbociclib-bezogene Ergebnisse der Hoden, Nebenhoden, Prostata und Samenblase beinhalteten vermindertes Organgewicht, Atrophie oder Degeneration, Hypospermie, intratubuläre Zelltrümmer, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Sekretion. Diese Befunde wurden bei Ratten und/oder Hunden bei Expositionen festgestellt, die im Vergleich zur humanen klinischen Exposition gemäß AUC ≥ 7 Mal höher oder subtherapeutisch waren. Eine teilweise Reversibilität der Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane wurde</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>bei Ratten und Hunden nach einer 4- und 12-wöchigen Dosisabsetzung beobachtet. Trotz dieser Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane gab es keine Effekte auf die Paarung oder Fertilität bei männlichen Ratten bei Expositionen, die 13-mal höher als die humane klinische Exposition (basierend auf der AUC) waren.</p> <p><u>Entwicklungstoxizität</u></p> <p>Palbociclib ist ein reversibler Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 4 und 6, die beide an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Daher besteht bei Anwendung während der Schwangerschaft möglicherweise das Risiko einer fetalen Schädigung. Palbociclib wirkte bei trächtigen Tieren fetotoxisch. Eine gesteigerte Häufigkeit einer Skelettvariation (größere Häufigkeit einer Rippe am siebten Nackenwirbel) wurde unter ≥ 100 mg/kg/Tag bei Ratten beobachtet. Verminderte fetale Körpergewichte wurden bei einer maternal toxischen Dosis von 300 mg/kg/Tag bei Ratten (dreifache klinische Exposition beim Menschen gemäß AUC), und eine gesteigerte Häufigkeit von Skelettvariationen, einschließlich kleiner Phalangen an Vordergliedmaßen, wurden bei einer maternal toxischen Dosis von 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen beobachtet (vierfache klinische Exposition beim Menschen gemäß AUC). Die tatsächliche fetale Exposition und Plazentagängigkeit wurden nicht untersucht.</p> <p>Packungsbeilage Schwangerschaft und Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit</p> <p>Nehmen Sie IBRANCE nicht ein, wenn Sie schwanger sind.</p> <p>Während der Einnahme von IBRANCE sollten Sie nicht schwanger werden.</p> <p>Besprechen Sie geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung mit Ihrem Arzt, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden könnten.</p> <p>Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten eine</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden wie Kondom und Diaphragma). Solche Methoden sollten während der Behandlung und mindestens 3 Wochen (bei Frauen) bzw. 14 Wochen (bei Männern) nach Abschluss der Behandlung angewendet werden.</p> <p><u>Stillzeit</u> Sie dürfen nicht stillen, während Sie IBRANCE einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob IBRANCE in die Muttermilch übergeht.</p> <p><u>Fortpflanzungsfähigkeit</u> Palbociclib könnte die Zeugungsfähigkeit bei Männern vermindern.</p> <p>Aus diesem Grund sollten Männer vor der Einnahme von IBRANCE eine Spermakonservierung in Betracht ziehen.</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen</p>	
Fehlende Informationen		
Männliche Patienten	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung Keine</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>
Patienten in Langzeit-behandlung	<p>Routineaktivitäten zur Risikominimierung Keine</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: Keine vorgesehen</p>

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Quellen für die in dem Abschnitt 3.4 dargestellten Informationen dienten der mit der European Medicines Agency abgestimmte Risk Management Plan (1) sowie die Fachinformation und die Produktinformation des European Public Assessment Reports (EPAR) für IBRANCE (2, 3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Pfizer Limited. Palbociclib Risk Management Plan (Version 1.4). 2017.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/100/125 mg Hartkapseln. Stand: Juli. 2018.
3. Pfizer Limited. Ibrance: EPAR - Product Information. Stand: März. 2018.