

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	35
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	88
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	88
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	88
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [15].....	17
Tabelle 3-2: Einteilung in die verschiedenen Stadien (aus [15])	18
Tabelle 3-3: Molekulare Klassifikation (aus [2] bzw. [32]).....	19
Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland 2010 bis 2014 [71,72].....	24
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de, Anzahl Patientinnen [73,74])	25
Tabelle 3-6: Altersstandardisierte Mortalitätsraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de [75]).....	26
Tabelle 3-7: Rohe Inzidenzraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de, Raten pro 100.000 [76])	26
Tabelle 3-8: Änderung der inzidenten Fälle bei zunehmender Bevölkerung und gleichbleibender Inzidenzrate	26
Tabelle 3-9: Änderung der 5-Jahres-Prävalenz bei zunehmender Bevölkerung und gleichbleibendem Anteil betroffener Patientinnen.....	27
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-11: Übersicht über die Anteile der Patienten mit bestimmten Charakteristika.....	29
Tabelle 3-12: Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen in den Berichtsjahren 2010 bis 2014	29
Tabelle 3-13: Detaillierte Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen im Berichtsjahr 2009 (Krebsregister Baden-Württemberg [19]) bzw. 2011 (Hessen [18])	30
Tabelle 3-14: Anteil der Patientinnen mit operationsbedingter vorzeitiger Menopause	32
Tabelle 3-15: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation – Zusammenfassende Übersicht ..	34
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66

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).....	68
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-25: Spezifische unerwünschte Ereignisse, die eine Dosisanpassung von Ribociclib erfordern	80
Tabelle 3-26: Dosisanpassung und Management von QT-Zeit-Verlängerung	81
Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung	89

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Gesamtzahl der Neutrophilen
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Klassifikation	Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRCA1	Breast Cancer Gene 1
BRCA2	Breast Cancer Gene 2
BSEP	Bile Salt Export Pump
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDK	Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase)
CDKi	CDK-Inhibitor
CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use
C _{max}	Approximately 5-fold the anticipated clinical
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
CYP1A2	Cythocrome Inhibitor A2
CYP3A	Cythocrome 3A
CYP3A4	Cythocrome 3A4
DDD	Defined Daily Dose
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
d.h.	das heißt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogen-Rezeptor
EU	Europäische Union
e.V.	eingetragener Verein
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HER	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor) 2
HR	Hormonrezeptor
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.m.	Intramuskulär
IU	International Unit
k.A.	keine Angaben
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
Ki67	nukläres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird
LHRH	Luteineizing hormone-releasing hormone
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
mg	Milligramm
ml	Milliliter
ms	Millisekunden
N	Anzahl Patienten
NSAI	Nonsteroidal Aromatase Inhibitors = nicht-steroidale Aromatasehemmer

Abkürzung	Bedeutung
OATP1B1/1B3	Organic anion-transporting polypeptide
OCT1	Organic cation transporter 1
OCT2	Organic cation transporter 2
OPS	Operationsschlüssel
ONG	obere Normgrenze
PALB2	Faktor für erhöhtes Brustkrebsrisiko
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
PDD	Prescribed Daily Dose
pH	potentia hydrogenii
PR	Progesteron-Rezeptor
prä	prämenopausal
PVC	Vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen
PZN	Pharmazentralnummer
QT	QuickTime
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
RAD51C	Protein Onkogen, Mutationsträgerinnen haben ein erhöhtes Risiko für Brust- und Eierstockkrebs
RKI	Robert Koch-Institut
s.	siehe
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
s.o.	siehe oben
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor-Node-Metastasis
SGB	Sozialgesetzbuch
u.a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer: Einteilung in die verschiedenen Stadien bei malignen Tumoren
UNG	untere Normgrenze
vs.	versus

Abkürzung	Bedeutung
z.B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Entsprechend der zugelassenen Indikation wird Ribociclib (Kisqali®) zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH Agonisten (LHRH = Luteinizing Hormone- Releasing Hormone) kombiniert werden [1].

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung für postmenopausale Frauen wie folgt definiert [2]:

Behandlung von Patientinnen als initiale endokrine Therapie (Anwendungsgebiet A1):

- - Anastrozol *oder*
- Letrozol *oder*
- Fulvestrant *oder*
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Behandlung von Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Anwendungsgebiet B1):

- 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).

In Bezug auf das Anwendungsgebiet B1 ist anzumerken, dass die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz bei endokrin vorbehandelten Frauen nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vorsieht [2]. Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch feststellt, besteht diesbezüglich jedoch eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die auch auf eine vorangegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. Aus diesem Grund sieht der G-BA in der vorliegenden besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall rechtfertigt, Fulvestrant auch bei

Patientinnen nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern als Vergleich zu berücksichtigen [1]. Dementsprechend werden in die vorliegende Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet B1 auch Studien eingeschlossen, in denen Fulvestrant im Vergleichsarm bei Patientinnen eingesetzt wurde, die ausschließlich mit Aromatasehemmern vorbehandelt sind. Im Rahmen der in Modul 4 dargestellten systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche wurde eine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, in der Ribociclib plus Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen wird (MONALEESA-3). Die Anwendungsgebiete A1 (Behandlung von Patientinnen als initiale endokrine Therapie) und B1 (Behandlung von Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten) sind beide in der Studie MONALEESA-3 abgebildet. Diese Studie dient folglich als Basis für die Nutzenbewertung von Ribociclib für die Population der postmenopausalen Frauen. Weitere Vergleichsstudien mit einem anderen vom G-BA als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Wirkstoff wurden nicht identifiziert.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.3).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 09. August 2018 statt (Beratungsanforderung 2018-B-120). Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Ribociclib wurde dabei vom G-BA, wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt, festgelegt [2].

Mit der Wahl von Fulvestrant als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung von Ribociclib folgt Novartis der vom G-BA im Beratungsgespräch am 09. August 2018 getroffenen Festlegung.

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.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben beruhen auf der Fachinformation von Ribociclib (Kisqali®) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA (Beratungsanforderung 2018-B-120).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 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. Europäische Kommission (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC Kisqali® 200 mg Filmtabletten [Zugriff: 9.1.2019] URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181217143325/anx_143325_de.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-120 [VERTRAULICH]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Ätiologie, Pathogenese, Risikofaktoren

Der Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist ein von der Brustdrüse ausgehender bösartiger Tumor [1,2]. Er ist der weltweit häufigste maligne Tumor bei Frauen [3] und in Deutschland für rund 32 % aller Krebsneuerkrankungen verantwortlich [4]. Derzeit wird in Deutschland bei rund 69.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt [4]. Im Mittel erkrankt etwa jede achte Frau im Lauf ihres Lebens. Mit einem Anteil von ca. 17 % an der Krebssterblichkeit stellt das Mammakarzinom die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar [4,5].

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

- Weibliches Geschlecht

Der überwiegende Teil (ca. 99 %) der Brustkrebspatienten sind Frauen [4,7].

- Höheres Alter

Der Großteil der Patientinnen erkrankt in einem Alter von 45 bis 75 Jahren, im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von Mitte 60 [2,6]. Nur ca. 3 von 10 Frauen sind bei der Diagnose jünger als 55 Jahre alt, es handelt sich damit überwiegend um ältere Patientinnen [4].

- Genetische Prädisposition

Keimbahnmutationen in den Genen BRCA1, BRCA2, PALB2 oder RAD51C stellen ein besonders hohes Erkrankungsrisiko dar [2]. Eine familiäre Häufung macht jedoch nur 5 – 10 % aller Brustkrebserkrankungen aus [4].

Eine vorangegangene benigne Proliferation oder eine hohe Strahlenbelastung der Brust in jungen Jahren erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines bösartigen Tumors in der Brust [2,6].

Das Ausmaß der Exposition gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen scheint als Risikofaktor eine Rolle zu spielen, so erhöhen folgende Faktoren das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken [3,4,6,8]:

- späte (oder gar keine) Schwangerschaft,
- eine längere Dauer der natürlichen Östrogenexposition (frühe Menarche und/oder späte Menopause)
- oder hohe natürliche Level weiblicher Geschlechtshormone
- kein oder kurzes Stillen.

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde bisher hingegen nicht eindeutig als Risikofaktor identifiziert, sehr wohl jedoch eine Hormonersatztherapie nach der Menopause [6,9].

Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs, die sich aus der allgemeinen Lebensführung ableiten, umfassen [8]:

- Übergewicht (besonders eine starke Gewichtszunahme im Erwachsenenalter)
- sportliche Inaktivität und
- übermäßiger Alkoholkonsum.

Klinisches Erscheinungsbild

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

Kleine Primärtumore lassen sich als Knoten in der Brust ertasten, sind jedoch oft asymptomatisch (80 % der Tumore werden aufgrund eines verdächtigen Tastbefundes diagnostiziert) [2,6,7]. Des Weiteren können Veränderungen der Mamille (Einziehung oder Entzündung), Orangenhaut, Dellen, Größenänderungen, Verformungen (Asymmetrie der Brust), Verhärtungen und Sekretabsonderung Anzeichen für das Vorliegen eines Tumors sein [2].

Ausgehend von diesem Primärtumor können umliegendes Gewebe infiltriert und die Lymphknoten befallen werden und/oder Metastasen in weiteren Teilen des Körpers auftreten (Fernmetastasen). Die häufigsten solcher Fernmetastasen betreffen das Skelett, Weichteilgewebe sowie Leber und Lunge [1,10]. Zerebrale Metastasen sind bei Brustkrebspatientinnen eher selten [11]. Im späteren Verlauf (fortgeschrittenes Stadium) kommt es meist zu einer Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zu einer Gewichtsabnahme [2]. Ausgeprägte Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustandes treten oft erst auf, wenn die Krankheit weit fortgeschritten ist und ein oder mehrere antineoplastische Therapien bereits versagt haben. In der Erstlinienbehandlung ist auch ein Großteil der Patientinnen mit Fernmetastasen asymptomatisch [12].

Spezifische Symptome im späteren Erkrankungsstadium hängen von der Größe und Lokalisation des Primärtumors und vor allem der Metastasen ab. Metastasen der unterschiedlichen Organe können sich u. a. in den folgenden Symptomen äußern: Aufgrund von Lymphknotenmetastasen können Schwellungen des Arms durch Lymphödeme auftreten. Skelettmetastasen führen zu Knochenschmerzen und einer erhöhten Frakturgefahr. Wenn

zusätzlich das Knochenmark betroffen ist, können Anämie, Fatigue, Schwäche und Kurzatmigkeit resultieren. Kurzatmigkeit kann darüber hinaus die Konsequenz von pulmonalen Metastasen sein, die häufig zusätzlich Husten verursachen. Lebermetastasen in einem frühen Stadium verursachen keine klinischen Symptome, fortgeschrittene Lebermetastasierung zieht als letzte schwerwiegende Konsequenz jedoch eine Leberinsuffizienz nach sich [10]. Zerebrale Metastasen führen zu neurologischen Symptomen, wobei die Art der Symptome dabei stark von der genauen Lokalisation abhängig ist [2,10]. Hypophysen- und Niereninsuffizienz können die Folge endokriner Metastasen sein [1].

Beim Auftreten von Fernmetastasen ist eine Heilung in der Regel nicht mehr möglich [1], die Behandlung zielt darauf ab, das Leben zu verlängern, Symptome zu verhindern bzw. unter Kontrolle zu halten, sowie die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten [13].

Natürlicher Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung und die individuelle Prognose hängt maßgeblich davon ab, welcher molekulare Subtyp vorliegt (s. unten, unter „Rezeptorstatus“), wie aggressiv der Tumor ist und in welchem Stadium der Erkrankung die Diagnose stattfindet. In den frühen Stadien sind die Krebszellen noch nicht in die Milchgänge und das die Brust umgebende Gewebe eingedrungen. In diesem Stadium handelt es sich nicht generell um eine lebensbedrohliche Erkrankung, eine Heilung ist möglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Diagnose in einem frühen Stadium liegt entsprechend hoch bei über 90 % [14]. Beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom liegt neben dem Primärtumor eine Ausdehnung auf die nähere Umgebung (Brustwand, Achselhöhle, Schlüsselbein) und die dort angesiedelten lokalen Lymphknoten vor. Im weiteren Verlauf hat das Mammakarzinom die Fähigkeit entwickelt, Gewebe zu infiltrieren und sich durch das Blut- und Lymphsystem auf andere Körperteile auszubreiten [15]. Bei ca. 6-10 % der Patientinnen erfolgt die Erstdiagnose bereits im metastasierten Stadium [16–21]. An diesem Punkt wird das Mammakarzinom zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung, eine Heilung ist bei Auftreten von Fernmetastasen in der Regel nicht mehr oder nur in Einzelfällen möglich [15,16,22] und die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt dramatisch (s. unten).

Brustkrebs gehört zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen bei Frauen [5,7]. Der Großteil der Todesfälle, die mit Brustkrebs zusammenhängen, basiert auf Komplikationen einer wiederauftretenden oder metastasierten Erkrankung [23]. Besonders Metastasen der Lunge und des zentralen Nervensystems führen häufig zum Tod der Patientinnen [24]. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Prognose der Brustkrebspatientinnen in Bezug auf das Gesamtüberleben insgesamt verbessert, dies betrifft jedoch vorwiegend Patientinnen mit primärem Brustkrebs (ohne Metastasierung). Diese Beobachtung kann auf ein umfassenderes Screening (Mammographie) [1,25] und empfindlichere Methoden zurückzuführen sein, aber auch auf bessere Therapieoptionen für den Primärtumor [24]. Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs ist im Gegensatz dazu nach wie vor eine unheilbare Erkrankung. Die Prognose dieser Patientinnen hat sich im Gegensatz zur Gesamtpopulation nicht wesentlich verbessert [24].

Über alle Stadien hinweg liegen die 5-, 10- und 15-Jahres-Überlebensraten aktuell bei 89 %, 83 % und 78 % [8]. Für Patientinnen mit Fernmetastasen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch bei ca. 25 % [14,16,22]. Nach Auftreten von Fernmetastasen liegt das mittlere Gesamtüberleben bei nur noch 2 – 4 Jahren [22,26,27].

Stadieneinteilung: TNM-Klassifikation

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

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [15]

T: Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
	Tis (DCIS) Duktales Carcinoma in situ
	Tis (LCIS) Lobuläres Carcinoma in situ
	Tis (Paget) M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
	T1mic Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
	T1a Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
	T1b Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
	T1c Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a-T4d
	T4a Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
	T4b Ödem, Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust.
	T4c Vorliegen von T4a und T4b
	T4d Inflammatorisches Karzinom
N: Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)

N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II	
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen	
	N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
	N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna	
	N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
	N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
	N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
	M: Fernmetastasen	
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Die N-Klassifikation bezieht sich auf regionäre Lymphknoten, d. h. ipsilaterale axilläre, infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten der Arteria mammaria interna. Ein Befall von anderen Lymphknoten als der genannten wird als Fernmetastasen klassifiziert (Stadium IV).

Diese TNM-Kriterien werden durch die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in verschiedene Stadien zusammengefasst (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Einteilung in die verschiedenen Stadien (aus [15])

UICC-Stadien I-IV				
Stadium		Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I	A	T1mic, T1	N0	M0
	B	T0, T1mic, T1	N1mi	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0

		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N1, N2	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	Alle T	N3	M0
Stadium IV		Alle T	Alle N	M1

Rezeptorstatus

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

- Ca. 75 % der Mammakarzinome sind Hormonrezeptor (HR)-positiv [29,30], d. h. die Tumorzellen exprimieren vermehrt Östrogen (ER)- und/oder Progesteron (PR)-Rezeptoren. Diese werden durch im Blut zirkulierende Hormone (Östrogen bzw. Progesteron) aktiviert und fördern so Proliferation und Überleben der Tumorzellen.
- Bei ca. 20 – 30 % der Patientinnen liegt ein sogenannter HER2-positiver Tumor vor [30], der z. B. aufgrund einer Amplifikation des entsprechenden Gens den HER2-Rezeptor (human epidermal growth factor receptor 2) überexprimiert. Auch die Überexpression von HER2 stimuliert über die Aktivierung mitogener Signalwege die Proliferation der Tumorzellen.
- Triple-negative Tumoren sind für beide Hormonrezeptoren (ER und PR) als auch HER2 negativ [2]. Diese Tumoren machen ca. 7 – 8 % der Fälle aus [30]. 70 – 80 % der triple-negativen Tumore gehören zum basal like Subtyp [31], der insgesamt eine ungünstige Prognose hat [2]. 20 – 30 % entsprechen auf Grundlage des Genexpressionprofils den anderen drei Subtypen.

Tabelle 3-3: Molekulare Klassifikation (aus [2] bzw. [32])

Molekularer Subtyp	Sub-gruppe	Definition	Anmerkungen
Luminal A		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PR positiv • HER2 negativ • Ki67 niedrig 	„luminal A-like“
Luminal B	HER2 negativ	<ul style="list-style-type: none"> • ER positiv und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> – PR negativ – Ki67 hoch 	„luminal B-like“ HER2 negativ

	HER2 positiv	<ul style="list-style-type: none"> • ER positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki67 niedrig oder hoch 	„luminal B-like“ HER2 positiv
HER-2 enriched		<ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER und PR negativ 	
Basal like		<ul style="list-style-type: none"> • ER und PR negativ • HER2 negativ 	weitgehende Überlappung mit dem triple-negativen Karzinom

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

Die Expression von Ki67 (nukläres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird) dient als Proliferationsmarker, nach dem HR-positive, HER2-negative Tumoren in „luminal A-like“ oder „luminal B-like“ unterschieden werden können. Bisher fehlt für diesen Parameter jedoch noch eine international etablierte Standardisierung [2].

Der Krankheitsverlauf unterscheidet sich abhängig vom Rezeptorstatus des vorliegenden Tumors in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs sowie die Geschwindigkeit der Progression und das Auftreten von Metastasen [28,32,33]. Daher stellt der Rezeptorstatus einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar. Die Prognose ist für die Patientinnen mit dem Luminal-A-like-Typ besser als bei den Patientinnen mit Luminal-B-like-Typ, für erstere liegt das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 96 % [34]. Patientinnen mit triple-negativem metastasiertem Brustkrebs haben die schlechteste Prognose und ein medianes Überleben von unter einem Jahr [35].

Generell wird ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einer günstigeren Prognose assoziiert [36], wobei die Korrelation bei einem positiven Progesteronrezeptor-Status deutlicher ist als bei einem positiven Östrogenrezeptor-Status [37].

Die molekulare Identifikation des vorliegenden Subtyps ist darüber hinaus wichtig für die Therapieentscheidung [32], zum Beispiel:

- Eine gegen HER2 gerichtete Therapie wird bei Tumoren angewendet, bei denen HER2 überexprimiert ist.
- Bei positivem Hormonrezeptor-Status ist eine endokrine Therapie indiziert [15].
- Triple-negative Tumore weisen keine therapierelevante Expression an Hormon- oder Wachstumsfaktorrezeptoren auf, daher ist bei diesen Tumoren weitgehend eine adjuvante oder primäre Chemotherapie indiziert [2]. Der auf endokrine Therapien ansprechende Teil der triple-negativen Tumore, sollte endokrin behandelt werden [32].

Fernmetastasen können vom Primärtumor abweichende Expressionsmuster aufweisen [13,38–40]. Da der molekulare Subtyp Einfluss auf therapierelevante Entscheidungsprozesse hat, ist daher bei Metastasierung ein „Restaging“ empfohlen [22]: „Zur effektiven Ausschöpfung gezielter Behandlungsoptionen ist die Untersuchung an Gewebeproben notwendig“ [13].

Zielpopulation

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

Patientinnen mit „lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs“ entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet sind unheilbar erkrankte Patientinnen [22]. Nach Auffassung des G-BA umfasst das Anwendungsgebiet damit Patientinnen, für die „keine Indikation für eine Chemotherapie, (sekundäre) Resektion, Strahlentherapie oder Ovariectomie besteht“ [41]. Die Situation dieser Patientinnen ist daher von der Situation von Patientinnen mit primärem operablen Brustkrebs klar zu unterscheiden [42].

Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus gehören entweder zum Luminal-A-like-Typ oder zum Luminal-B-like-Typ Subtyp HER2-negativ (Tabelle 3-3). Für alle Patientinnen der Zielpopulation ist eine systemische antineoplastische Therapie indiziert [2,15]. Eine endokrine Therapie ist bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten HR-positiven und HER2-negativem Mammakarzinom derzeit die Therapie der Wahl [2,15,43–46]. Diese wird beibehalten bis es zu einem Progress kommt, es sei denn, die Therapie wird aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen. Bei einem Therapiewechsel soll eine alternative endokrine Therapie mit anderem Wirkmechanismus eingesetzt und die Therapiesequenz patientenindividuell festgelegt werden [15,47]. Eine direkte Kombination mit einer Chemotherapie (oder Chemotherapie alleine) ist in der Regel zuerst nicht empfohlen (s. auch Abschnitt 3.2.2). Eine Chemotherapie mit palliativer Zielsetzung ist nur bei aggressiven Krankheitsverläufen oder bei fortgeschrittener Metastasierung (Auftreten von klinischen Symptomen, „viszerale Krise“) empfohlen oder wenn alle endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sind [15,22,44–46,48].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf

Der lokal fortgeschrittene oder metastasierte HR-positive, HER2-negative Brustkrebs ist in der Regel unheilbar. Trotz der verfügbaren Therapieoptionen beträgt das mittlere Gesamtüberleben

bei Patientinnen mit Fernmetastasen nur rund 2 – 4 Jahre [22,26,27]. Während sich die altersstandardisierte 5-Jahresüberlebensrate für Frauen in frühen Stadien der Erkrankung in den letzten 3 Dekaden auf bis zu 83 % verbessert hat, konnte kein Anstieg des altersstandisierten 5-Jahresüberlebens für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs (ca. 21 %) erzielt werden [49]. Zugleich ist Brustkrebs im späten Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung mit einer ausgeprägten Symptomlast sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (siehe 3.2.1).

Ziel der Behandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens und der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität [13,23,50,51]. Therapie der Wahl bei der postmenopausalen Patientin ist die endokrine Therapie. Bei postmenopausalen Frauen werden in erster Linie Aromatasehemmer (ATC-Code L02BG [52] wie z. B. Letrozol) oder Antiöstrogene (ATC-Code L02BA [52] wie z. B. Fulvestrant oder Tamoxifen) eingesetzt [3]. Aromatasehemmer der dritten Generation werden als Erstlinientherapie empfohlen [15,22,44,46]. Alternativ kann die Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung mit Fulvestrant begonnen werden. Allerdings sprechen etwa 50 % der Patientinnen nicht oder nur schlecht auf die initiale endokrine Therapie an [53,54]. Für diese Patienten ist ein frühzeitiger Therapiewechsel zu anderen Therapiestrategien notwendig (z. B. Kombinationstherapie Everolimus + Exemestan oder Chemotherapie). Auch die Patientinnen, die anfangs gut auf die Therapie reagieren, entwickeln im Verlauf der Behandlung nahezu ausnahmslos eine Resistenz [3,53,55,56]. Damit ist die Anwendung endokriner Wirkstoffe sowohl durch primäre als auch durch erworbene Resistenz limitiert [57,58]. Bei Progress der Erkrankung unter einer Substanz kann in der zweiten Therapielinie auf eine andere endokrine Therapie umgestellt werden [2,15,44–46].

Neben der endokrinen Monotherapie ist eine Kombinationstherapie mit Everolimus + Exemestan eine weitere Möglichkeit, die das progressionsfreie Überleben verlängern kann. Everolimus ist für die Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach einer Behandlung mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer zugelassen [59]. Dies stellte bis zur Einführung der CDK4/6-Inhibitoren neben einer Chemotherapie die einzige Therapieoption mit alternativem Wirkmechanismus dar. Die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant nun ebenfalls zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Das Anwendungsgebiet von Ribociclib umfasste dabei bisher nur Patientinnen mit initialer endokrin-basierter Therapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Everolimus und die bereits zugelassenen CDK 4/6-Inhibitoren Palbociclib und Abemaciclib führen bei postmenopausalen Frauen zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens [60].

Nach Versagen der verschiedenen endokrinen Therapieoptionen (Mono- und Kombinationstherapie), bleibt in der Regel nur die Umstellung auf eine unspezifisch zytotoxische Chemotherapie [61], die aufgrund der schweren und teilweise nicht reversiblen Nebenwirkungen, wie Polyneuropathien [62] oder einer Knochenmarksuppression [63], mit einer deutlichen und nachhaltigen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden mit Ängsten vor der Therapie einhergeht [64–67]. Eine Chemotherapie wird bei

Resistenz auf eine endokrine Therapie, bei schnell progredientem Verlauf, viszeralem Befall und/oder erheblichen Beschwerden in Erwägung gezogen.

Zusammenfassung

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

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ribociclib

Die Kombination von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant bewirkt die Blockade zweier Signalwege, die in der Zellproliferation eine entscheidende Rolle spielen, erhöht dadurch die Wirksamkeit der Therapie und verzögert die Entstehung von Resistenzen. Während Aromatasehemmer bzw. Fulvestrant das endokrine Wachstumssignal unterbinden, bewirkt Ribociclib als selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) einen Zellzyklusarrest [68,69]. Dies ist insbesondere deshalb von hoher therapeutischer Bedeutung, da ein bekannter Resistenzmechanismus HR-positiver Brustkrebszellen eine Hochregulation des CDK4-Retinoblastom-Signalwegs ist, wodurch die Zellproliferation trotz endokriner Therapie weiter unkontrolliert fortschreitet [57]. Dementsprechend bewirkte Ribociclib + Fulvestrant in der klinischen Studie MONALEESA-3 bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verzögerung der Krankheitsprogression sowie eine Erhöhung der Remissionsraten, ohne dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Behandlung mit Placebo + Fulvestrant durch Nebenwirkungen signifikant beeinträchtigt wurde (siehe Modul 4). Damit steht mit Ribociclib erstmals ein neuer Wirkmechanismus zur Verfügung, der das Leben von Patientinnen in der vorliegenden, unheilbaren Erkrankungssituation verlängern kann. Ribociclib wird damit einen entscheidenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs leisten.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist der weltweit häufigste maligne Tumor bei Frauen [3] und in Deutschland für rund 30,5 % aller Krebsneuerkrankungen verantwortlich [4]. Derzeit wird in Deutschland bei rund 69.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt [4]. Im Mittel erkrankt etwa jede achte Frau im Lauf ihres Lebens. Mit einem Anteil von ca. 17 % an der Krebssterblichkeit stellt das Mammakarzinom die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar [5]. Trotz der Fortschritte in der Therapie ist das 5-Jahres-Überleben für Frauen mit metastasierter Erkrankung mit ca. 25 % noch immer niedrig [14,16].

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

Inzidenz

Die nach Einführung des Mammographie-Screenings gestiegene Inzidenzrate zeigt seit 2009 den typischen Rückgang nach dem ursprünglichen Anstieg (Tabelle 3-4). Im Jahr 2014 wurden nach Angaben des RKI 69.220 Neuerkrankungsfälle dokumentiert [4]. Bezogen auf die weibliche Bevölkerung des Jahres 2014 (41.362.100) ergibt sich eine Inzidenzrate von 167 pro 100.000 [70].

Der Großteil der Patientinnen erkrankt in einem Alter zwischen 45 und 75 Jahren, im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von Mitte 60 [6,2]. Es handelt sich überwiegend um ältere Patientinnen, d. h. es gibt altersspezifische Unterschiede, die in Tabelle 3-4 dargestellt sind.

Tabelle 3-4: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland 2010 bis 2014 [71,72]

Altersgruppe	Jahr				
	2010	2001	2012	2013	2014
0 - 4	0	0	0	0	0
5 - 9	0	0	0	0	0
10 - 14	0	0	0	0	0
15 - 19	8	3	2	2	0
20 - 24	37	48	45	45	38
25 - 29	238	264	280	273	255
30 - 34	647	753	762	729	797
35 - 39	1.560	1.440	1.451	1.531	1.522
40 - 44	3.790	3.655	3.708	3.365	3.126
45 - 49	6.105	6.232	6.344	6.305	6.149
50 - 54	7.551	7.699	8.132	8.289	8.384
55 - 59	7.882	7.266	7.311	7.178	6.944
60 - 64	8.287	8.463	8.589	8.428	8.084
65 - 69	9.940	8.730	8.191	8.112	7.648
70 - 74	8.460	8.584	8.518	8.237	7.660
75 - 79	6.304	6.784	7.491	7.738	8.196

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

80 - 84	5.063	5.035	5.108	4.911	4.931
85+	5.580	5.589	5.774	5.671	5.486
Unter 50	12385	12395	12592	12250	11887
Über 50	59.067	58.150	59.114	58.564	57.333
Gesamt	71.452	70.545	71.706	70.814	69.220

Prävalenz

Als 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland sind für 2014 vom RKI 311.370 Personen angegeben (Tabelle 3-5) [4]. Bezogen auf die weibliche Bevölkerung von 2014 (41.362.100 [70]) ergibt dies eine Anzahl von 753 pro 100.000 Frauen.

Da die 5-Jahre-Überlebenszeit der Patientinnen mit Brustkrebs allgemein bei über 80 % liegt, ist diese Zahl für die Gesamtprävalenz der Erkrankung unterschätzt. Die 10-Jahresprävalenz für 2014 ist entsprechend mit 559.888 angegeben [73]. In dieser Population sind alle Patientinnen mit Brustkrebs unabhängig von ihrer Differenzialdiagnose enthalten, d. h. auch Patientinnen mit primärem Brustkrebs, die kurativ behandelt werden. Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs machen nur einen Bruchteil dieser Patientinnen aus. In Tabelle 3-5 ist die 5-Jahresprävalenz im Detail aufgeschlüsselt angegeben, da dies die Bezugsgröße ist, auf die sich in Abschnitt 3.2.4 bezogen wird.

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de, Anzahl Patientinnen [73,74])

Altersgruppe	Jahr				
	2010	2011	2012	2013	2014
0 - 44	24.810	24.396	24.195	23.831	23.256
45 - 54	57.780	59.044	60.309	61.026	61.333
55 - 64	73.544	74.694	75.290	74.363	73.069
65 - 74	87.518	87.807	85.832	81.170	76.679
≥ 75	71.628	73.237	75.169	76.179	77.033
Summe	315.280	319.178	320.795	316.569	311.370

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

Die verbesserten Therapie- und Vorsorgeoptionen, die in den letzten Jahrzehnten eingeführt worden sind, haben die Überlebenschancen von Brustkrebspatientinnen insgesamt vergrößert [1,2]. Vorwiegend im frühen Stadium der Erkrankung gibt es mehr Patientinnen, für die eine Heilung möglich ist [24]. Die Mortalitätsraten sind in der letzten Dekade kontinuierlich leicht gesunken (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Altersstandardisierte Mortalitätsraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de [75])

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Brustdrüse (C50)	25,5	24,3	24,6	24,0	24,0	24,5	23,9	23,6	23,0	23,0

Seit 2009 ist die Anzahl der Neuerkrankungsraten leicht rückläufig (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Rohe Inzidenzraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland (www.krebsdaten.de, Raten pro 100.000 [76])

Diagnose	Jahr					
	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Krebs der Brustdrüse (ICD-10 C50)	179,5	171,5	171,7	174,4	172,0	167,7

Für eine grundsätzliche Steigerung oder Senkung der Inzidenzrate in naher Zukunft gibt es keine Anhaltspunkte. Insgesamt wird für die Jahre von 2019 – 2023 eine gleichbleibende Inzidenzrate von ca. 170 pro 100.000 Frauen angenommen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Änderung der inzidenten Fälle bei zunehmender Bevölkerung und gleichbleibender Inzidenzrate

	2019	2020	2021	2022	2023
Weibliche Bevölkerung [77]	41.652.000	41.671.000	41.669.000	41.668.000	41.665.000
Neuerkrankungen Brustkrebs	70.808	70.841	70.837	70.836	70.831

Das Statistische Bundesamt erstellt für die Bevölkerungsvorausberechnung verschiedene Modelle mit unterschiedlichen Annahmen (z. B. für Geburtenrate oder Zuwanderung). Für die Schätzung der Inzidenz des Mammakarzinoms in den nächsten 5 Jahren (Tabelle 3-8) wurde die Schätzung mit dem höchsten Bevölkerungsstand herangezogen [77], da die Prävalenz und Inzidenz des Brustkrebses bei älteren Patientinnen höher ist und durch die Altersverschiebung der Bevölkerung eher mit einer relativen Zunahme der Patientenzahl zu rechnen ist. Das RKI prognostiziert für das Jahr 2016 nur 65.500 Fälle, also einen niedrigeren Wert [4].

Mit einer ähnlichen Entwicklung wie für die Inzidenz ist in Bezug auf die 5-Jahres-Prävalenz zu rechnen (Tabelle 3-9).

Genannte Faktoren wie z.B. bessere Therapie oder bessere Früherkennung könnten sich zwar langfristig auf die Prävalenz des Mammakarzinoms auswirken (Anstieg durch weniger Todesfälle und durch Behandlungsoptimierung), wie genau sich dieser Einfluss auswirkt, ist jedoch als unklar einzustufen. Die 5-Jahres-Prävalenz ist über die letzten Jahre trotz leichtem Anstieg relativ konstant geblieben (Tabelle 3-5 [74]). Von den therapeutischen Verbesserungen

der letzten Jahrzehnte profitieren in erster Linie Patientinnen in den frühen Stadien der Erkrankung [24] und Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs [47]. Dementsprechend wird sich die Prävalenz in den kommenden 5 Jahren nicht maßgeblich ändern und auf die Größe der Zielpopulation von Ribociclib auswirken. Entsprechend wurde von einer gleichbleibenden Prävalenz ausgegangen. Da die Prävalenz im Jahr 2014 den niedrigsten Wert der letzten 5 verfügbaren Jahre aufwies, wurde die Berechnung konservativ auf den höchsten Wert der Jahre 2010 – 2014 von 770 pro 100.000 Frauen bei zunehmender Bevölkerung gestützt [78].

Tabelle 3-9: Änderung der 5-Jahres-Prävalenz bei zunehmender Bevölkerung und gleichbleibendem Anteil betroffener Patientinnen

	2018	2019	2020	2021	2022
Weibliche Bevölkerung	41.615.000	41.652.000	41.671.000	41.669.000	41.668.000
5-Jahres-Prävalenz Brustkrebs	320.436	320.720	320.867	320.851	320.844

Die Angaben in Tabelle 3-9 sind eine Schätzung, der zugrunde liegt, dass sich die Mortalitätsrate der Zielpopulation nicht ändert. Die Annahme basiert auf der Beobachtung, dass in den Jahren 2007 – 2011 keine Abnahme der Mortalitätsrate mehr beobachtet werden konnte. Nach diesem Zeitraum sind weder im Bereich der Vorsorgeuntersuchungen neue Vorschriften oder Verfahren eingeführt worden, noch ist das Therapiespektrum wesentlich erweitert worden. Mit den neuen CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib besteht nun die Hoffnung, dass die Mortalitätsrate auch bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs sinkt, was sich im Folgenden auch auf die Prävalenz auswirken könnte.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer)	12.616-69.364	11.131 – 61.201

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Charakterisierung der Zielpopulation

Ribociclib ist zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem und HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen, mit vorangegangener endokriner Therapie zugelassen. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem luteinisierenden Hormon Releasing-Hormon (LHRH) Agonisten kombiniert werden.

Gemäß dieser Zulassungsindikation kann die Zahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Ribociclib anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten in Tabelle 3-11 näher eingegrenzt werden. Ausgehend von der Gesamtzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland erfolgt die Berechnung dabei schrittweise unter Berücksichtigung der folgenden Kriterien:

- Anteil der Patientinnen im Krankheitsstadium III, die nicht mehr kurativ behandelt werden können (IIC), und Stadium IV (metastasiert)
- Anteil der Patientinnen mit HR+/HER2- Rezeptorstatus
- Anteil der Patientinnen in der Postmenopause
- Anteil der Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten oder endokrin vorbehandelt sind
- Anteil der Patientinnen in der GKV

Tabelle 3-11 gibt einen Überblick über die geschätzten Patientenanteile, die die Charakteristika aufweisen, die die Zielpopulation von Ribociclib ausmacht.

Tabelle 3-11: Übersicht über die Anteile der Patienten mit bestimmten Charakteristika

Charakteristikum	Beschreibung		Anteil der Population
Krankheitsstadium	Inzidente Fälle (De-novo-Erkrankungen)	Lokal fortgeschritten (palliative Behandlung, Stadium III)	3,6 % - 4,1 %
		Metastasiert	5,6 % - 10 %
	Progression	Lokal fortgeschritten	1,5 % - 3 %
		Metastasiert nach 5 – 15 Jahren	7,9 % - 21 %
Rezeptorstatus	HR-positives HER2-negatives Mammakarzinom		60,9 %
Menopausenstatus	Prämenopause	Patientinnen < 50 Jahre	17,2 %
	Postmenopause	Patientinnen > 50 Jahre	82,8 %
		operationsbedingte Postmenopause	2,4 %
Endokrine Vorbehandlung	Initiale endokrine Therapie		52 %
	Nach vorangegangener endokriner Therapie		40 %
GKV	Anteil gesetzlich versicherter Patientinnen		88,2 %

Quellen und Begründungen der in Tabelle 3-11 angegebenen prozentualen Anteile der Population werden im Folgenden im Detail erläutert.

Krankheitsstadium

In den Auswertungen der Krebsregister der Länder Baden-Württemberg (2012/13), Hessen (2011), Schleswig-Holstein (2012-14) und Hamburg (2010-12) sind die Stadienverteilungen (nach UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen angegeben. Die Werte (Tabelle 3-12) der vier Bundesländer sind trotz leichter Schwankungen in guter Übereinstimmung. Eine entsprechende Verteilung der Stadien wird auch für Gesamtdeutschland angenommen.

Tabelle 3-12: Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen in den Berichtsjahren 2010 bis 2014

Stadium	Hessen 2011 [18]		Hamburg 2010-12 [17]		Baden-Württemberg 2012/13 [20]		Schleswig-Holstein 2012-14 [21]	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Stadium I	1374	44,5%	1.048	36,9 %	k.A.	42 %	1.059	45,1 %
Stadium II	1128	36,5%	1.097	38,6%	k.A.	37 %	804	34,3%
Stadium III	415	13,4%	413	14,5%	k.A.	12 %	313	13,3%
Stadium IV	172	5,6%	284	10,0%	k.A.	8 %	170	7,2%
Insgesamt ^a	3089	100,0%	2842	100,0%	k.A.	100,0%	2.346	100,0%

^a ohne unbekanntes Stadium

Alle Patientinnen in Stadium IV haben per definitionem bereits Fernmetastasen (s. 3.2.1) und sind damit Teil der Zielpopulation von Ribociclib. Entsprechend der Daten der Krebsregister Hessen, Hamburg, Baden-Württemberg und Schleswig-Holstein befinden sich bei Diagnose zwischen 5,6 und 10 % der Mammakarzinome bereits im Stadium IV. Daher wird diese Spanne für den Anteil der inzidenten, bereits metastasierten Patientinnen in Deutschland angesetzt.

Tabelle 3-13: Detaillierte Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen im Berichtsjahr 2009 (Krebsregister Baden-Württemberg [19]) bzw. 2011 (Hessen [18])

Stadium	Baden-Württemberg		Hessen	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Stadium I	1491	40,4%	k.A.	
Stadium IA	30	0,8%	1335	43,2%
Stadium IB	k.A.		39	1,3%
Stadium IIA	1033	28,0%	793	25,7%
Stadium IIB	423	11,5%	335	10,8%
Stadium IIIA	272	7,4%	241	7,8%
Stadium IIIB	80	2,2%	46	1,5%
Stadium IIIC	132	3,6%	128	4,1%
Stadium IV	226	6,1%	172	5,6%
Insgesamt ^a	3687	100,0%	3089	100,0%

^a ohne unbekannte Stadien

Patientinnen in Stadium III gehören nur zum Teil zur Zielpopulation von Ribociclib. Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom, bei denen der Tumor noch operabel ist, gehören nicht zur Zielpopulation von Ribociclib [1], sondern lediglich Patientinnen in Stadium III, für die keine Indikation für eine Chemotherapie, (sekundäre) Resektion, Strahlentherapie oder Ovariectomie [41] mehr angezeigt ist. Eine nach therapeutischer Zielsetzung differenzierte Betrachtung der Patientinnen in Stadium III ist in den Registerdaten nicht abgebildet. Es finden sich jedoch in den beiden Krebsregistern der Länder Baden-Württemberg und Hessen Daten für den Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs der Stadien IIIA, IIIB oder IIIC, wobei letztere näherungsweise zur Ableitung der Größe der Patientenpopulation herangezogen werden kann (Tabelle 3-13) [79].

Für die Patientinnen, die nicht *de novo* erkranken, sondern nach adjuvanter Behandlung ein nicht kurativ behandelbares Stadium erreichen, gehen Literaturangaben von einem Anteil dieser Patientinnen von bis zu 30 % aus, für diesen Wert gibt es jedoch keine ausreichenden Informationen über die zugrundeliegenden Daten [23,80–82]. Aus einer Analyse des Südwestsächsischen Tumorzentrums Zwickau für die Diagnosejahre 2008 bis 2013 geht hervor, dass nach 5 Jahren 7,9 % der Patientinnen mit vorangegangener Vollremission metastasiert sind. Eine Beschränkung auf eine Zeitspanne von 5 Jahren scheint angesichts des langen Überlebens in dieser Indikation jedoch nicht adäquat. Auswertungen aus dem Tumorregister München für den Diagnosezeitraum von 1998 bis 2015 geben für Patientinnen nach M0-Diagnose für den Zeitraum 5 bis 15 Jahre eine Spanne von 11,6 bis 21 % für Metastasierung an, der jedoch nach eigenen Angaben aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann [83]. Da die Werte für den 5-Jahreszeitraum gut zueinander passen, wird angenommen, dass diese Werte auf ganz Deutschland übertragbar sind. Folglich wird eine Spanne von 7,9 – 21 % angesetzt, die den Anteil der metastasierten Patientinnen realistisch erfasst, aber auch aufgrund der Auswertungen aus lediglich 2 verschiedenen Regionen mit Unsicherheiten behaftet ist.

Für den Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs, die erst im Verlauf die Stadien IIIA, IIIB oder IIC erreichen, liegen keine Daten vor. Aus einer Analyse des Tumorregisters München zu ausschließlich ersten, isolierten Lokalrezidiven ohne gleichzeitige andere Progressionsformen ist jedoch zu entnehmen, dass nach 10 Jahren ca. 10 % der Patientinnen ein solches Lokalrezidiv erleiden [84]. Dies wird unterstützt durch die aktuelle deutsche S3-Leitlinie, in der angegeben wird, dass Lokalrezidive nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung in 5 – 10 % der Fälle nach 10 Jahren auftreten. Darüber hinaus findet sich der Hinweis, dass lokale/lokoregionale Rezidive überwiegend mit kurativer Zielsetzung (50 – 70 %) und in ca. 30 % mit palliativer Zielsetzung therapiert werden [15]. Es wird dementsprechend angenommen, dass insgesamt ca. 1,5 bis 3 % der neu erkrankten Brustkrebspatientinnen im Verlauf das Stadium IIC erlangen.

Limitationen: Die Metastasierungsdaten bei Diagnose wurden den Angaben mehrerer nationaler Krebsregister entnommen. Die Angaben sind nicht nach molekularem Subtyp des Mammakarzinoms differenziert. Das Tumorregister München gibt den Anteil der Patientinnen für den Luminal-A-like-Subtyp mit 2,7 % an, bei den HER2-negativen Patientinnen des Luminal-B-like-Subtyps sind es 7,2 % [85]. Insgesamt könnte die Annahme von 5,6 – 10 % für die konkrete Zielpopulation von Ribociclib damit leicht überschätzt sein.

Rezeptorstatus

In einer Publikation der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie, des Tumorregisters Mammakarzinom, wurden Daten analysiert von Patientinnen aus 109 ambulanten Zentren und 15 Kliniken, die über ganz Deutschland verteilt und somit repräsentativ sind. Der Rezeptorstatus war von 1.395 palliativen Patientinnen dokumentiert (Stand 2015). Bei 54 % der Patientinnen war der Tumor in dieser Studie sowohl HR+ als auch HER2-, was der Zielpopulation von Ribociclib entspricht [86]. Im Vergleich zu einer Auswertung des Tumorregisters München aus dem Jahre 2017, in der der Anteil der HR+/HER2- bei 68 % liegt [30], scheint dies sehr niedrig zu sein. Nach mündlicher Rückfrage beim Tumorregister Mammakarzinom wurde erläutert, dass in der publizierten Studie ausschließlich Patientinnen analysiert wurden, die zu Therapiebeginn aufgenommen wurden (prospektive Dokumentation) und dass dies generell überwiegend Patientinnen waren, die bei Therapiebeginn bei einem niedergelassenen Onkologen behandelt wurden. Es ist möglich, dass ein Teil der HR+/HER2-Patientinnen ihre (endokrine) Behandlung bei einem niedergelassenen Gynäkologen beginnen und später (zur Chemotherapie) zum niedergelassenen Onkologen wechseln. Dies würde den niedrigeren Anteil Patientinnen mit HR+/HER2- Rezeptorstatus in der Publikation erklären. Bei einer Auswertung des Gesamtkollektivs des Tumorregisters Mammakarzinom, bei der auch Patientinnen berücksichtigt werden, die bis zu einem Jahr nach Therapiebeginn aufgenommen wurden (retrospektive Dokumentation), z.B. weil sie ihre Behandlung bei einem Gynäkologen begannen und dann zu einem niedergelassenen Onkologen wechselten, liegt der Gesamtanteil des HR+/HER2- Rezeptorstatus bei 58 % (Stand 2017, mündliche Kommunikation). Um eine realistische und belastbare Schätzung vorzunehmen, wird daher der Mittelwert aus beiden Registern – dem überregionalen und dem regionalen – für die weitere Berechnung herangezogen. Dieser liegt bei 60,9 %, was in der Größenordnung der Auswertung des Gesamtkollektivs des Tumorregisters Mammakarzinom mit 58 % (s.o.) liegt.

Menopausenstatus

Das mittlere Menopausenalter liegt in Mitteleuropa bei 51 Jahren [87,88]. Statistisch gesehen findet das Klimakterium zwischen 45 und 65 Jahren statt [87]. Das Alter der Frauen in der Postmenopause kann interindividuell schwanken. In den deutschen Krebsregistern ist das Alter bei Diagnose in 5-Jahresabschnitten dokumentiert. Innerhalb dieser 5-Jahresabschnitte lässt sich keine genauere Zuordnung vornehmen. Da das durchschnittliche mittlere Menopausenalter von 51 Jahren näher an der 50-Jahresschwelle liegt als an der 55-Jahresschwelle, wird diese Abgrenzung näherungsweise herangezogen. Demnach sind ungefähr 82,8 % der Patientinnen über 50 Jahre alt (Tabelle 3-4).

Darüber hinaus geht aus einer Studie des RKI zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland hervor, dass es einen beachtlichen Anteil an Patientinnen mit operationsbedingter vorzeitiger Menopause aufgrund von Gebärmutterentfernung (Hysterektomie) gibt [89]. Laut dieser Studie wurde bei 17,5 % der Frauen zwischen 18 und 79 Jahren die Gebärmutter wegen Krebserkrankungen, Myomen, Beckenbodensenkungen oder Blutungsstörungen entfernt. Bei 19,7 % dieser Patientinnen wurden gleichzeitig die Eierstöcke entfernt. Dies ist für die Einteilung in post- und prämenopausal in der Indikation Brustkrebs maßgeblich, da die Therapie sich aufgrund der sich in den Eierstöcken aktiven Aromatase unterscheidet, die nicht wie die Aromatase im Muskel-/Fettgewebe durch die Aromatasehemmer inhibiert wird [90,91]. Bei etwa 20 % der Patientinnen ohne vollständige Entfernung der Eierstöcke verfrüht sich der Eintritt in die Menopause durch den Eingriff [92]. Dieser Anteil wird jedoch hier nicht berücksichtigt, da der genaue Zeitpunkt nicht festgestellt werden kann und die Grenze von 50 Jahren für den Eintritt der Menopause ohnehin früh angesetzt ist. In 30,2 % der Eingriffe erfolgte die Gebärmutterentfernung postmenopausal [89]. Insgesamt ergibt sich hierdurch ein Anteil von 2,4 % der Patientinnen, die aus der Population der prämenopausalen Patientinnen zu der der postmenopausalen Patientinnen hinzugerechnet werden muss (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anteil der Patientinnen mit operationsbedingter vorzeitiger Menopause

Patientengruppe	Anteil	Gesamtanteil der Brustkrebspatientinnen
Prävalenz Hysterektomie	17,5 %	17,5 %
Gleichzeitige Entfernung der Ovarien	19,7 %	3,5 %
Hysterektomie vor Eintritt in die Menopause	69,8 %	2,4 %

Patientinnen mit initialer endokriner Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie

Für Patientinnen mit Rezidiv oder Progression wird in den Leitlinien eine zur vorherigen Therapie alternative endokrine ggf. in Kombination mit einer zielgerichteten Therapie empfohlen. Dies ist indiziert bis die endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sind und auf eine Chemotherapie umgestellt werden muss [15].

In der bereits unter Rezeptorstatus erwähnten Kohortenstudie des TMK bei palliativen Patientinnen bekamen 52 % der HR+/HER2- Patientinnen in den Jahren 2013 bis 2015 eine initiale endokrine Therapie für die fortgeschrittene Erkrankung und 40 % der bis Ende 2012

eingeschlossenen Patientinnen eine endokrine Folgetherapie [86]. Patientinnen der Kohorte für die Folgetherapie konnten aufgrund der notwendigen längeren Nachbeobachtungszeit nur bis 2012 eingeschlossen werden. Die Patientinnen aus weiteren Therapielinien werden nicht weiter berücksichtigt, da erworbene Resistenzen auf vorangegangene Therapien in der Regel nicht reversibel sind und damit eine erneute Behandlung mit Ribociclib nach einem Therapiewechsel nicht mehr in Frage käme. Hierdurch kann ein Anteil von insgesamt mehr als 100 % über alle Therapielinien ausgeschlossen werden.

Patientinnen in der GKV

2017 waren 72.228.741 Bundesbürger in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [93]. Bezieht man das auf einen Bevölkerungsstand von 81.863.000 (Stand Dezember 2017) [77], ergibt sich ein Prozentsatz von 88,23 %.

Zusammenfassung

Alle Patientinnen, die *de novo* erkranken und entsprechend Rezeptorstatus, Menopausenstatus und Krankheitsschwere der Zielpopulation entsprechen, sind grundsätzlich für eine Therapie mit Ribociclib geeignet. Diese Patientinnen definieren somit die absolute Untergrenze der Patientinnen der Zielpopulation. Die Größe der Zielpopulation ist somit auf einen Wert > 11.131 für postmenopausale Patientinnen (> 6.291 für Patientinnen mit initialer endokriner Therapie und > 4.840 für Patientinnen nach vorangegangener endokriner Therapie) festzulegen (siehe Tabelle 3-15). Die wahre Größe der Zielpopulation liegt deutlich höher, da schätzungsweise nur ein Teil der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs *de novo* erkrankt. Um dieser Tatsache Rechnung zu tragen, wurde in der weiteren Berechnung mit der oberen Grenze der Spanne des Krankheitsstadiums lokal fortgeschrittener und metastasierter Brustkrebs gerechnet (38,1 % von der Spanne 18,5 – 38,1 %). Nach Berücksichtigung des HR-+/Her2- Rezeptorstatus von 60,9 %, der Aufteilung nach Menopausenstatus auf 14,8 % für prämenopausale Patientinnen und 85,2 % für postmenopausale Patientinnen, des Anteils von 52 % für die initiale endokrine Therapie und 40 % für die endokrine Folgetherapie und dem Anteil der GKV versicherten Patientinnen von 88,2 % kommt man zu folgendem Schluss:

Die Zielpopulation von Ribociclib gemäß dem aktuell zugelassenen Anwendungsgebiet liegt für postmenopausale Patientinnen in einem Bereich zwischen 11.131 und 61.201 (6.291 – 34.592 für die initiale endokrine Therapie und 4.840 - 26.609 nach vorangegangener endokriner Therapie).

Tabelle 3-15: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation – Zusammenfassende Übersicht

Charakteristikum	Gesamtanteil	Beschreibung		Größe der Population	
Grundgesamtheit	100 %	Inzidenz		69.220	
		5-Jahresprävalenz		311.370	
Krankheitsstadium	38,1 %	Inzidente Fälle (De-novo-Erkrankungen)	Lokal fortgeschritten (Stadium IIIC, 3,6 % - 4,1 %)	26.398 – 145.144	
			Metastasiert (5,6 % - 10 %)		
		Progression	Lokal fortgeschritten (1,5 % - 3 %)		
			Metastasiert nach 5 – 15 Jahren (7,9 % - 21 %)		
Rezeptorstatus	60,9 %	HR-positiver HER2-negatives Mammakarzinom		16.088 - 88.457	
Menopausenstatus	14,8 %	Prämenopause	Patientinnen < 50 Jahre (17,2 %)	2.376 - 13.062	
	85,2 %	Postmenopause	Patientinnen > 50 Jahre (82,8 %) operationsbedingte Postmenopause (2,4 %)	13.713 - 75.395	
				Prämenopausal	Postmenopausal
Endokrine Vortherapie	52 %	Initiale endokrine Therapie		1.235 - 6.792	7.131 - 39.206
	40 %	Nach vorangegangener endokriner Therapie		950 - 5.225	5.485 - 30.158
GKV	88,2 %	Anteil gesetzlich versicherter Patientinnen	Initiale endokrine Therapie	1.090 - 5.993	6.291 - 34.592
			Nach vorangegangener endokriner Therapie	838 - 4.610	4.840 - 26.609
			Gesamt	1.928 - 10.603	11.131 - 61.201

Die vom G-BA im Rahmen der Bewertung von Palbociclib bestimmte Zielpopulationen von 12.490 – 60.530 postmenopausalen Patientinnen [94] entsprechen den von Novartis ermittelten Spannen. Von der Größenordnung sind die Schätzungen vergleichbar. Entsprechend stimmt die ermittelte Größe der Zielpopulation mit den Angaben des G-BA sehr gut überein.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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
Ribociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer/Fulvestrant)	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endo- kriner Therapie)	Beträchtlich	11.131 - 61.201

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Größe der GKV-Zielpopulation auf Basis der deutschen Krebsregisterdaten auf insgesamt 11.131 bis 61.201 postmenopausale Patientinnen (6.291 - 34.592 in der initialen endokrinen Therapie und 4.840 - 26.609 nach vorangegangener endokriner Therapie) geschätzt [4,17–21,71–74], diese Schätzung stimmt mit der vom G-BA ermittelten GKV-Zielpopulation von 12.490 - 60.530 für postmenopausale Patientinnen insgesamt gut überein [94].

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

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

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegebenen Quellen wurden jeweils mit Hilfe einer Literaturrecherche mit entsprechenden Schlagwörtern (z. B. „metastatic breast cancer“ und „review“) in der Datenbank Medline (über „PubMed“) sowie über eine Freihandsuche im Internet identifiziert (Zeitraum November 2016 bis Juni 2018). Die Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation und zum therapeutischen Bedarf wurden folgenden öffentlichen und allgemein anerkannten Quellen entnommen:

- Leitlinien und gleichwertige Empfehlungen [2,15,22,43–46]
- Robert-Koch-Institut (RKI, www.rki.de)
- Statistisches Bundesamt (www.destatis.de)
- Gesundheitsberichterstattung des Bundes (www.gbe-bund.de)

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten erfolgte zusätzlich eine Recherche über das Internet auf den Seiten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., der Krebsregister der Länder und der Deutschen Krebsgesellschaft (Suchzeitraum November 2016 bis Juni 2018). Zu diesem Zweck wurde in der Suchmaske des Online-Portals des ZfKD die ICD C50 (Bösartige Neubildungen der Brustdrüse) gewählt und auf weibliche Patienten beschränkt. Für die verschiedenen Daten (Inzidenz, Prävalenz) wurde die jeweils interessierende Maßzahl, z. B. 5-Jahresprävalenz, rohe Rate gewählt. Am 27.11.2018 wurde die Aktualität der Daten durch eine erneute Datenbankabfrage überprüft.

Zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 wurden folgende Quellen herangezogen:

1. Inzidenzen und Prävalenzen: Robert-Koch-Institut [71,76,78]
2. Einteilung der Stadien, Rezeptorstatus und Therapielinien: verschiedene Tumorregister und S3 Leitlinie [15,17–21,30,83,86,95]
3. Menopausenstatus: Robert-Koch-Institut und Fachliteratur [71,89]
4. Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten 2017 des Bundesministerium für Gesundheit [93].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Possinger K, Regierer AC (2012): Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hrsg.) *Harrisons Innere Medizin*, 18. Aufl.. ABW Wissenschaftsverlag, S. 807–817
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2018): *Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau*. [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
3. Ali S, Coombes RC (2002): Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nat Rev Cancer*; 2(2): 101–112.
4. Robert-Koch-Institut (RKI) (2017): *Krebs in Deutschland 2013/2014*, 11. Ausgabe [Zugriff: 5.1.2018] URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.
5. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): *Die 10 häufigsten Todesfälle durch Krebserkrankungen* [Zugriff: 6.6.2018] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html>.
6. Regierer A, Possinger K (2012): Mammakarzinom. In: Possinger K, Regierer A C (Hrsg.) *Facharzt Hämatologie Onkologie*. Elsevier, München, S. 723–762
7. American Cancer Society (2017): *Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018* [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2017-2018.pdf>.
8. American Cancer Society (2018): *Cancer Facts and Figures 2018* [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2018.html>.
9. Jordan VC (2004): Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer Cell*; 5(3): 207–213.
10. Peart O (2017): Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol*; 88(5): 519M-539M.
11. Wang H, Zhang C, Zhang J et al (2017): The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget*; 8(16): 26368–26379.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib* [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 8. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Ergänzung der Anlage 3 (DMP Brustkrebs) und Anlage 4 (Brustkrebs Dokumentation)* [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4358/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_TrG.pdf.
14. National Cancer Institute (NCI) (2016): *SEER Cancer Statistics Review (CSR), 1975-2013, Breast* [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/results_merged/sect_04_breast.pdf.
15. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2017): *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.1, 2018 AWMF Registernummer: 032-045OL* [Zugriff:

- 17.12.2018] URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
16. Beck JT (2015): Potential role for mammalian target of rapamycin inhibitors as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Onco Targets Ther*; 8: 3629–3638.
 17. Hamburgisches Krebsregister (2015): Hamburger Krebsdokumentation 2010-2012 [Zugriff: 14.3.2018] URL: <http://www.hamburg.de/contentblob/4334532/f57d730a5dd7c2befb06b02c1ffa6591/data/krebsdokumentation.pdf>.
 18. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration (HMfSuI) (2015): Krebs in Hessen 2015 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/krebs_in_hessen_2015_0.pdf.
 19. Krebsregister Baden-Württemberg (2012): Krebs in Baden-Württemberg. Jahresbericht 2009 [Zugriff: 18.6.2018] URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
 20. Krebsregister Baden-Württemberg (2017): Krebs in Baden-Württemberg. Kurzbericht für die Jahre 2012/2013 [Zugriff: 18.6.2018] URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2012_2013.pdf.
 21. Krebsregister Schleswig-Holstein - Institut für Krebs epidemiologie e.V. (2017): Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014 [Zugriff: 17.12.2018] URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2017.pdf>.
 22. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al (2017): 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol*; 28(1): 16–33.
 23. Kaklamani VG (2016): Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Oncologist*; 21(8): 922–930.
 24. van den Hurk, Corina J G, Eckel R, van de Poll-Franse, Lonneke V et al (2011): Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*; 128(3): 795–805.
 25. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN et al (2016): Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*; 76(10): 1065–1073.
 26. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK (2017): Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie [VERTRAULICH]
 27. Eniu A, Palmieri FM, Perez EA (2005): Weekly administration of docetaxel and paclitaxel in metastatic or advanced breast cancer. *Oncologist*; 10(9): 665–685.
 28. Winer EP (2005): Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol*; 23(8): 1609–1610.
 29. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al (2016): Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*; 375(18): 1738–1748.
 30. Tumorregister München (2017): Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild [Zugriff: 4.6.2018] URL: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__02_20170330_krank.pdf.

31. Prat A, Adamo B, Cheang MCU et al (2013): Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*; 18(2): 123–133.
32. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS et al (2011): Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*; 22(8): 1736–1747.
33. Molnar IA, Molnar BA, Vizkeleti L et al (2017): Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch.*; 470(3): 275–283.
34. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G et al (2016): Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen [Zugriff: 21.6.2017] URL: https://nanopdf.com/download/rezidivwahrscheinlichkeit-und-berleben-in-abhngigkeit-von_pdf.
35. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ et al (2015): Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*; 121(1): 8–16.
36. Wu Q, Li J, Sun S et al (2017): Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget*; 8(2): 2361–2371.
37. Regierer AC, Possinger K (2005): Prognostische Faktoren bei Primärdiagnose eines Mammakarzinoms [Zugriff: 28.11.2018] URL: <http://www.onkodin.de/e2/e32345/e32557/>.
38. Broom RJ, Tang PA, Simmons C et al (2009): Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res*; 29(5): 1557–1562.
39. Macfarlane R, Seal M, Speers C et al (2012): Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *Oncologist*; 17(2): 172–178.
40. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P et al (2010): Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Res*; 12(6): R92.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-120 [VERTRAULICH]
42. lebensmut e. V. (2012): Ungekürztes Interview mit Frau Professor Nadia Harbeck vom November 2012 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://web.archive.org/web/20170517012748/http://www.lebensmut.org:80/wp-content/uploads/2014/01/Interview_Metastasierter-Brustkrebs_Harbeck_Nov_2012.pdf.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2017): Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [Zugriff: 17.12.2018] URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>.
44. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E et al (2016): Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol*; 34(25): 3069–3103.
45. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Mamma (2018): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2018-03/Gesamt_deutsch/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2018.pdf.

46. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2018): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 3.2018 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
47. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V et al (2014): Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. Springerplus; 3: 535.
48. European Medicines Agency (EMA) (2016): European Public Assessment Report (EPAR); IBRANCE International non-proprietary name: palbociclib; Procedure No. EMEA/H/C/003853/0000 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ibrance-epar-public-assessment-report_en.pdf.
49. Holleczeck B, Arndt V, Stegmaier C et al (2011): Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage. Cancer Epidemiol; 35(5): 399–406.
50. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD et al (2013): Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat; 142(3): 603–609.
51. Gennari A, Conte P, Rosso R et al (2005): Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer; 104(8): 1742–1750.
52. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018 [Zugriff: 20.6.2018] URL: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_amtlicher_atc-index_2018_1217.zip.
53. Normanno N, Di Maio M, Maio E de et al (2005): Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. Endocr Relat Cancer; 12(4): 721–747.
54. Dean JL, Thangavel C, McClendon AK et al (2010): Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. Oncogene; 29(28): 4018–4032.
55. Cardoso F, Bischoff J, Brain E et al (2013): A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treatment Reviews; 39(5): 457–465.
56. O'Sullivan CC (2015): Overcoming Endocrine Resistance in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer-The Emerging Role of CDK4/6 Inhibitors. Int J Cancer Clin Res; 2(4)
57. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL (2017): HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of action, Clinical Activity, and Safety Profiles. Curr Cancer Drug Targets; 17(7): 637–649.
58. Bedard PL, Freedman OC, Howell A et al (2008): Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer? Breast Cancer Res Treat; 108(3): 307–317.
59. Novartis Pharma GmbH (2018): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Afinitor® [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011942>.
60. Bottcher TM, Cold S, Jensen AB (2018): Treatment of advanced HR+/HER2- breast cancer with new targeted agents in combination with endocrine therapy: a review of

- efficacy and tolerability based on available randomized trials on everolimus, ribociclib, palbociclib and abemaciclib. *Acta Oncol*; 2018: 1–7.
61. Gonzalez A, Lluch A, Aba E et al (2016): A definition for aggressive disease in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer: an expert consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Oncol*; 19(5): 616–624.
 62. Fontes F, Pereira S, Castro-Lopes JM et al (2016): A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *Breast*; 29: 31–38.
 63. Hu W, Sung T, Jessen BA et al (2016): Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. *Clin Cancer Res*; 22(8): 2000–2008.
 64. Galalae RM, Michel J, Siebmann JU et al (2005): Significant negative impact of adjuvant chemotherapy on health-related quality of life (HR-QoL) in women with breast cancer treated by conserving surgery and postoperative 3-D radiotherapy. A prospective measurement. *Strahlenther Onkol.*; 181(10): 645–651.
 65. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G (2014): The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*; 14(6): 929–940.
 66. Lee K-M, Jung D, Hwang H et al (2018): Pre-treatment anxiety is associated with persistent chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Psychosom Res*; 108: 14–19.
 67. Partridge AH, Burstein HJ, Winer EP (2001): Side effects of chemotherapy and combined chemohormonal therapy in women with early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*; 2001(30): 135–142.
 68. Johnson N, Shapiro GI (2010): Cyclin-dependent kinases (cdks) and the DNA damage response: rationale for cdk inhibitor-chemotherapy combinations as an anticancer strategy for solid tumors. *Expert Opin Ther Targets*; 14(11): 1199–1212.
 69. Shapiro GI (2006): Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *J Clin Oncol*; 24(11): 1770–1783.
 70. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 [Zugriff: 9.4.2018] URL: http://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
 71. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2018): Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen [Zugriff: 9.4.2018] URL: www.krebsdaten.de.
 72. Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2018): Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland, gesamt [Zugriff: 9.4.2018] URL: www.krebsdaten.de.
 73. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2018): Prävalenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland 2014 gesamt [Zugriff: 9.4.2018] URL: www.krebsdaten.de.
 74. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2018): Datenbankabfrage Brustdrüse (C50), Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen [Zugriff: 10.4.2018] URL: www.krebsdaten.de.
 75. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2018): Datenbankabfrage Mortalität, altersstandardisierte Rate des Brustkrebses (ICD-10 C50) pro 100000 Einwohner bei

- Frauen in Deutschland; Datenstand 17.12.2015 [Zugriff: 20.6.2018] URL: www.krebsdaten.de.
76. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2018): Datenbankabfrage Inzidenz, Rohe Rate des Brustkrebses (C50) pro 100000 Einwohner bei Frauen in Deutschland [Zugriff: 20.6.2018] URL: www.krebsdaten.de.
77. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2015): Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [Zugriff: 18.12.2018] URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Vorausberechnung/Bevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile.
78. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) (2018): Datenbankabfrage Prävalenz, Rohe Rate Brustdrüse (C50) [Zugriff: 20.6.2018] URL: <http://www.krebsdaten.de>.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): IQWiG-Berichte – Nr. 491: Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf.
80. Brufsky AM (2015): Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clin Med Insights Oncol*; 9: 137–147.
81. O'Shaughnessy J (2005): Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*; 10 Suppl 3: 20–29.
82. Walker MS, Hasan M, Yim YM et al (2011): Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*; 9: 46.
83. Tumorregister München (2018): ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen); Survival [Zugriff: 20.6.2018] URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
84. Tumorregister München (2017): Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Lokoregionäres Rezidiv Teil II [Zugriff: 20.6.2018] URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__05_20170330_rezi2.pdf.
85. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G et al (2016): Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen [Zugriff: 18.6.2018] URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__18_20160301_subtypenM1Poster.pdf.
86. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al (2017): Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*; 34: 122–130.
87. Krüssel J-S (2008): Klimakterium und Postmenopause [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Datenpool/einrichtungen/unikid_id459/Daten/vorlesung_klimakterium_und_postmenopause.pdf.
88. Christine Eberle (2015): Gynäkologische Endokrinologie. In: Gätje R (Hrsg.) *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*, 2. Aufl.
89. Prütz F, Knopf H, Lippe E von der et al (2013): Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren. *Bundesgesundheitsbl*; 56(5-6): 716–722.

90. Kadakia KC, Henry NL (2015): Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women with Breast Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*; 13(10): 663–672.
91. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S et al (2006): Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J Clin Oncol*; 24(16): 2444–2447.
92. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA et al (2005): The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG*; 112(7): 956–962.
93. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2018): Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2017 [Zugriff: 17.12.2018] URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2017.pdf.
94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf.
95. Tumorzentrum Chemnitz-Zwickau (2018): Mammakarzinom (C50) [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://tumorzentrum-zwickau.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c50_c.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1.4). 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.

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

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 3 Filmtabletten an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus (in Zyklen)	13	21
In Kombination mit Fulvestrant				
Fulvestrant (z.B. Faslodex®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Initiale endokrine Therapie				
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13	1
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind				
Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Nach vorangegangener endokriner Therapie				
Tamoxifen	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1

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

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)
(z.B. Nolvadex®) <i>Filmtabletten</i>	fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs			
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich (kontinuierlich)	13	1
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Exemestan (z.B. Exemestan Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> In Kombination mit Exemestan (z.B. Exemestan Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Jeweils: 1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	Jeweils 365	Jeweils 1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Tabelle 3-17 weist die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ribociclib [1] in Kombination mit Fulvestrant [2,3], sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Letrozol [4,5], Anastrozol [6,7], Tamoxifen [8,9], Fulvestrant [2,3], Exemestan [10,11] und Everolimus [12] in Kombination mit Exemestan [10,11] aus. Für

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

detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie s. Abschnitt 3.1. Die Angaben beziehen sich auf die Empfehlung für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven HER2-negativen Brustkrebses postmenopausaler Frauen. Der Behandlungsmodus wurde sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Ribociclib (Kisqali®) als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie der jeweiligen Fachinformation entnommen [1–12]. Bei allen dargestellten Therapieoptionen wird rechnerisch von einer Dauertherapie ausgegangen. Für keines der gelisteten Arzneimittel ist eine maximale Therapiedauer in der Fachinformation angegeben [1–12], daher wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen. Die Dauer der Therapie kann individuell unterschiedlich sein, die Therapie erfolgt in der Regel bis zum Progress und kann bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen unterbrochen oder beendet werden. Somit kann die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres bei einzelnen Patientinnen kürzer ausfallen. Dies ist abhängig vom individuellen Therapieschema und Therapiepausen, die bei der hier standardisierten Kostendarstellung nicht berücksichtigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-17). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 3 Filmtabletten an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus (in Zyklen)	273
In Kombination mit Fulvestrant			
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Initiale endokrine Therapie			
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
(z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	oder metastasiertem Brustkrebs		
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind			
Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Nach vorangegangener endokriner Therapie			
Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Exemestan (z.B. Exemestan Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> in Kombination mit	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Jeweils 1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	Jeweils 365

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

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	273	3x täglich 200 mg an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage- Zyklus	163.800 mg 364 DDD DDD: 0,45 g O
In Kombination mit Fulvestrant				
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder	13	500 mg (2 Fertigspritzen á 250 mg)	6.500 mg 361,1 DDD DDD: 18 mg P

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	metastasiertem Brustkrebs			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Initiale endokrine Therapie				
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	365	1x täglich 1 mg	365 mg 365 DDD DDD: 1 mg O
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	365	1x täglich 2,5 mg	912,5 mg 365 DDD DDD: 2,5 mg O
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	13	500 mg (2 Fertigspritzen á 250 mg)	6.500 mg 361,1 DDD DDD: 18 mg P
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind				
Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	365	1x täglich 20 bis 40 mg	7.300 – 14.600 mg 365 – 730 DDD DDD: 20 mg O
Nach vorangegangener endokriner Therapie				
Tamoxifen (z.B. Nolvadex®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	365	1x täglich 20 bis 40 mg	7.300 – 14.600 mg 365 – 730 DDD DDD: 20 mg O

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	365	1x täglich 1 mg	365 mg 365 DDD DDD: 1 mg O
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	13	500 mg (2 Fertigspritzen á 250 mg)	6.500 mg 361,1 DDD DDD: 18 mg P
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	365	1x täglich 2,5 mg	912,5 mg 365 DDD DDD: 2,5 mg O
Exemestan (z.B. Exemestan Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	365	1x täglich 25 mg	9.125 mg 365 DDD DDD: 25 mg O
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> in Kombination mit Exemestan (z.B. Exemestan Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Jeweils 365	Everolimus: 1x täglich 10 mg Exemestan: 1x täglich 25 mg	3.650 mg 365 DDD DDD: 10 mg O 9.125 mg 365 DDD DDD: 25 mg O
Abkürzungen: DDD, defined daily dose; mg, Milligramm; O, oral; P, parenteral				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in der Fachinformation [1–12] der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und Patientin (Tabelle 3-18).

Es werden im Folgenden zusätzlich definierte Tagesdosen (engl. Defined Daily Doses, kurz: DDD) gemäß der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation [13] mit DDD-Angaben für Deutschland aufgeführt. Analog zum Vorgehen des G-BA erfolgt die Berechnung der Jahrestherapiekosten jedoch mit den Dosierungs- und Verbrauchsangaben aus den jeweiligen Fachinformationen.

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Ribociclib (Kisqali®)

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

Die in Deutschland festgelegte DDD für Ribociclib beträgt 0,45 g [13]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 364 DDD (= 163,8 g / 0,45 g).

Dosisanpassungen laut Fachinformation werden nicht betrachtet, da sie patientenindividuell in Abhängigkeit vom jeweiligen Ansprechen und der individuellen Verträglichkeit erfolgen und somit nicht für die standardisierte Berechnung der Jahrestherapiekosten geeignet sind.

Ribociclib (Kisqali®) sollte zusammen mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer (nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung) angewendet werden. Fulvestrant wird in einer Dosis von 500 mg intramuskulär injiziert. Die ersten beiden Applikationen erfolgen an Tag 1 und 15, alle weiteren Applikationen im Abstand von 28 Tagen [2,3].

Fulvestrant (z.B. Faslodex® oder Fulvestrant Hexal®)

Ribociclib kann in Kombination mit Fulvestrant angewendet werden. Die Behandlung mit Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) erfolgt laut Fachinformation in einer Dosierung von 500 mg. Die ersten beiden Applikationen erfolgen an Tag 1 und 15, alle weiteren Applikationen im Abstand von 28 Tagen [2,3]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch von 6.500 mg in 13 Injektionen.

Die in Deutschland festgelegte DDD für Fulvestrant beträgt 18 mg/P [13]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 361,1 DDD (= 6.500 mg / 18 mg).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Initiale endokrine Therapie

Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol biomo)

Die Behandlung mit Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol biomo) erfolgt laut Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette à 1 mg [6,7]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 365 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die in Deutschland festgelegte DDD für Anastrozol beträgt 1 mg [13]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 365 mg / 1 mg).

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

Die empfohlene Dosierung für Letrozol ist laut Fachinformation 1x täglich 2,5 mg [4,5]. Es resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patientin und Jahr in Höhe von 912,5 mg (= 365 Tage x 2,5 mg) bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Letrozol beträgt laut der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation 2,5 mg [13]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 912,5 mg / 2,5 mg).

Fulvestrant (Faslodex® oder Fulvestrant Hexal®)

Die Behandlung mit Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) erfolgt laut Fachinformation in einer Dosierung von 500 mg. Die ersten beiden Applikationen erfolgen an Tag 1 und 15, alle weiteren Applikationen im Abstand von 28 Tagen [2,3]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch von 6.500 mg in 13 Injektionen.

Die in Deutschland festgelegte DDD für Fulvestrant beträgt 18 mg/P [13]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 361,1 DDD (= 6.500 mg / 18 mg).

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

Die Fachinformation Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL) gibt eine Dosierungsspanne von 1x täglich 20 bis 40 mg Tamoxifen pro Tag vor [8,9]. Pro Patientin und Jahr werden demnach 7.300 mg (= 365 Tage x 20 mg) bis 14.600 mg (= 365 Tage x 40 mg) bzw. 365 Filmtabletten verbraucht.

Die DDD für Tamoxifen wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 20 mg angegeben [13]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 7.300 mg / 20 mg) bis 730 DDD (= 14.600 mg / 20 mg).

Nach vorangegangener endokriner Therapie

Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol biomo)

Die Behandlung mit Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol biomo) erfolgt laut Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette à 1 mg arimid [6,7]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 365 mg bzw. 365 Filmtabletten.

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

Die in Deutschland festgelegte DDD für Anastrozol beträgt 1 mg [13]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 365 mg / 1 mg).

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

Die Fachinformation Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL) gibt eine Dosierungsspanne von 1x täglich 20 bis 40 mg Tamoxifen pro Tag vor [8,9]. Pro Patientin und Jahr werden demnach 7.300 mg (= 365 Tage x 20 mg) bis 14.600 mg (= 365 Tage x 40 mg) bzw. 365 Filmtabletten verbraucht.

Die DDD für Tamoxifen wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 20 mg angegeben [13]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 7.300 mg / 20 mg) bis 730 DDD (= 14.600 mg / 20 mg).

Fulvestrant (Faslodex® oder Fulvestrant Hexal®)

Die Behandlung mit Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) erfolgt laut Fachinformation in einer Dosierung von 500 mg. Die ersten beiden Applikationen erfolgen an Tag 1 und 15, alle weiteren Applikationen im Abstand von 28 Tagen [2,3]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch von 6.500 mg in 13 Injektionen.

Die in Deutschland festgelegte DDD für Fulvestrant beträgt 18 mg/P [13]. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 361,1 DDD (= 6.500 mg / 18 mg).

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

Die empfohlene Dosierung für Letrozol ist laut Fachinformation 1x täglich 2,5 mg [4,5]. Es resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patientin und Jahr in Höhe von 912,5 mg (= 365 Tage x 2,5 mg) bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Letrozol beträgt laut der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation 2,5 mg [13]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 912,5 mg / 2,5 mg).

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

Die empfohlene Dosierung für Exemestan wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Exemestan) angegeben [10,11]. Pro Patientin und Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 9.125 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Exemestan wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 25 mg angegeben [13]. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 9.125 mg / 25 mg).

Everolimus (Afinitor®) in Kombination mit Exemestan (Aromasin®)

Die empfohlene Dosierung für Everolimus wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Tablette (entsprechend 10 mg Everolimus) angegeben [12]. Pro Patientin und Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 3.650 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Everolimus wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 10 mg angegeben [13]. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 3.650 mg / 10 mg).

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

Die empfohlene Dosierung für Exemestan wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Exemestan) angegeben [10,11]. Pro Patientin und Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 9.125 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Die DDD für Exemestan wird in der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit 25 mg angegeben [13]. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 9.125 mg / 25 mg).

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ribociclib (Kisqali®) (in Kombination mit Fulvestrant) Filmtabletten	PZN 12673201, Packung mit 3 x 63 Filmtabletten à 200 mg AVP: 7.270,09 €	6.856,40 € [1,77 € 411,92 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. mögliche Kombinationspartner		
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) Fertigspritzen	PZN: 11189940, Packung mit 6 Fertigspritzen à 250 mg AVP: 2.420,61 €	2.303,15 € [1,77 € 115,69 €]
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) Filmtabletten	PZN: 08401141, Packung mit 120 Filmtabletten à 1 mg Festbetrag: 89,00 €	81,06 € [1,77 € 6,17 €]
Letrozol (z.B. Letrozol-biomo®) Filmtabletten	PZN: 08460439, Packung mit 120 Filmtabletten à 2,5 mg Festbetrag: 83,15	75,67 € [1,77 € 5,71 €]

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

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
Tamoxifen (z.B. TAMOXIFEN 20 Heumann) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 03570956, Packung mit 100 Filmtabletten à 20 mg Festbetrag: 22,13 €	19,48 € [1,77 € 0,88 €]
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 03103195, Packung mit 100 Filmtabletten à 40 mg Festbetrag: 34,08 €	30,48 € [1,77 € 1,83 €]
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	PZN: 08891116, Packung mit 120 Filmtabletten à 25 mg Festbetrag: 150,23 €	137,45 € [1,77 € 11,01 €]
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i>	PZN: 03300346, Packung mit 90 Tabletten à 10 mg AVP: 12.166,60 €	11.473,27 € [1,77 € 691,56 €]
Abkürzungen: AVP, Apothekenverkaufspreis; FB, Festbetrag; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; mg, Milligramm; ml, Milliliter Stand Lauer-Taxe: 15.01.2019		

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

Die Angaben in Tabelle 3-20 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf den aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

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

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

Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10%ige Abschlag vom

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

Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Ribociclib (Kisqali®)

Der Apothekenabgabepreis von Ribociclib (Kisqali®) bei einer Packungsgröße von 3 x 63 Filmtabletten und einer Wirkstärke von 200 mg pro Filmtablette beträgt 7.270,09 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (411,92 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 6.856,40 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Fulvestrant (z.B. Faslodex® oder Fulvestrant Hexal®)

Der Apothekenabgabepreis von Fulvestrant (Fulvestrant Hexal®) bei einer Packungsgröße von 6 Injektionslösungen und einer Wirkstärke von 250 mg pro Injektionslösung beträgt 2.420,61 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (115,69 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 2.303,15 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol biomo)

Der Festbetrag von Anastrozol beträgt für die Packung mit 120 Filmtabletten 89,00 Euro. Nach Abzug des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (6,17 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 81,06 Euro.

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

Der Festbetrag von Letrozol beläuft sich für die Packung mit 120 Filmtabletten auf 83,15 Euro. Nach Subtraktion des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (5,71 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) ergeben sich 75,67 Euro zu Lasten der GKV.

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

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

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

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

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

Everolimus (Afinitor®) in Kombination mit Exemestan (Aromasin®)

Der Apothekenabgabepreis von Everolimus (Afinitor®) bei einer Packungsgröße von 90 Tabletten und einer Wirkstärke von 10 mg pro Tablette beträgt 12.166,60 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (691,56 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 11.473,27 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1.4). 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.

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

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild	8	8
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin gesamt)	8	8
		Elektrokardiographische Untersuchung	3	3
		Serumelektrolyte (Kalium, Phosphor, Calcium, Magnesium)	6	6
In Kombination mit Fulvestrant				
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Initiale endokrine Therapie				
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Letrozol (z.B. Letrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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
	oder metastasiertem Brustkrebs			
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind				
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung von Calcium	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
Nach vorangegangener endokriner Therapie				
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung von Calcium	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Leberfunktionstests (GOT, GPT, Gamma-GT, Bilirubin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

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
Letrozol (z.B. Letrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel	1	1
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> In Kombination mit Exemestan (z.B. Exemestan Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Nierenfunktionstests (Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN), Protein im Urin oder Serum-Kreatinin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Serumglukose	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Bestimmung der Serumlipide (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel	1	1

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

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

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

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Ribociclib (Kisqali®)

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

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

Neben dem Blutbildbestimmungen beschreibt die Fachinformation Leberfunktionstests, die vor der Behandlung mit Ribociclib (Kisqali®) sowie alle 2 Wochen in den ersten beiden Zyklen und bei den folgenden 4 Zyklen jeweils zu Beginn durchgeführt werden sollen. Insgesamt werden daher jeweils 8x pro Jahr Untersuchungen auf die Laborparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) (GOP 32069), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) (GOP 32070), Gamma-GT (GOP 32071) und Bilirubin gesamt (GOP 32058) angesetzt. Alle 4 Parameter sind auf Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zu Lasten der GKV abrechnungsfähig [14].

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

Ebenfalls vor der Behandlung, zu Beginn der ersten 6 Behandlungszyklen und anschließend wie klinisch erforderlich sollten bei den Patientinnen die Serumelektrolyte Kalium (GOP 32081), Phosphor (GOP 32086), Calcium (GOP 32082) und Magnesium (GOP 32248) bestimmt werden. Diese Untersuchungen sind im EBM abgebildet und werden jeweils 6x pro Patientin und Jahr in die Kostenberechnung mit einbezogen [1,14].

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

Fulvestrant (Faslodex® oder Fulvestrant Hexal®)

Die in der Fachinformation beschriebenen besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar. Im Rahmen der standardisierten Kostendarstellung sollen nur regelhafte Unterschiede, die unabhängig von individuellen Patientencharakteristika anfallen, angeführt werden [2,3].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anastrozol (z.B. Arimidex® oder Anastrozol biomo)

Die in der Fachinformation beschriebenen besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar. Im Rahmen der standardisierten Kostendarstellung sollen nur regelhafte Unterschiede, die unabhängig von individuellen Patientencharakteristika anfallen, angeführt werden. So werden auch Knochendichteuntersuchungen und eine ggf. durchgeführte Behandlung mit Bisphosphonaten an dieser Stelle nicht angeführt, da diese gemäß Fachinformation nur bei Frauen mit Osteoporose bzw. Osteoporose-Risiko angezeigt sind [6,7].

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

Gemäß Fachinformation wurde Letrozol nicht an einer ausreichenden Anzahl von Patientinnen mit einer Kreatinin-Clearance von < 10 ml/min geprüft. Vor diesem Hintergrund sollte daher das mögliche Risiko und der mögliche Nutzen bei solchen Patientinnen vor der Einnahme sorgfältig in Erwägung gezogen werden [4,5]. Eine regelhafte Prüfung der Nierenfunktion vor Behandlungsbeginn ist nicht angezeigt, so dass dies nicht als zusätzliche GKV-Leistung in die vorliegende Betrachtung aufgenommen werden muss.

So wie Anastrozol bewirkt auch Letrozol eine Senkung des Östrogen-Spiegels, so dass ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und Frakturen besteht. In Analogie zu Anastrozol soll auch hier bei Patientinnen mit bestehender Vorerkrankung und erhöhtem Osteoporose-Risiko eine Knochendichtemessung und ggf. eine Osteoporosebehandlung erfolgen [4,5]. Diese Leistungen werden an dieser Stelle nicht als regelhafte Unterschiede aufgeführt.

Fulvestrant (Faslodex® oder Fulvestrant Hexal®)

Die in der Fachinformation beschriebenen besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung stellen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar. Im Rahmen der standardisierten Kostendarstellung sollen nur regelhafte Unterschiede, die unabhängig von individuellen Patientencharakteristika anfallen, angeführt werden [2].

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

Während der Behandlung mit Tamoxifen (z. B. Nolvadex® oder Tamoxifen HEXAL®) sollte das Blutbild, das Serumkalzium sowie die Leberfunktion laut Fachinformation regelmäßig kontrolliert werden. Außerdem kann eine regelmäßige Kontrolle der Triglyceride sinnvoll sein [8,9].

Die Kontrolle der genannten Leistungen sollte laut Fachinformation regelmäßig erfolgen, ein konkretes Kontrollintervall ist jedoch nicht angegeben. Hilfsweise wird daher davon ausgegangen, dass Laborkontrollen jeweils 1x im Quartal erfolgen. Die Blutbilduntersuchungen (GOP 32122 und 32123), die Bestimmung des Serumkalziums (GOP 32082) sowie die Kontrolle der Leberfunktion (GOP 32058, GOP 32069 bis GOP 32071) und der Triglyceride (GOP 32063) werden somit insgesamt 4x pro Patientin und Jahr zum Ansatz gebracht [14].

Darüber hinaus schreibt die Fachinformation bei nicht hysterektomierten Patientinnen 1x pro Jahr eine gynäkologische Untersuchung im Hinblick auf Endometriumveränderungen vor.

Diese Untersuchung ist in der Regel mit der gynäkologischen Grundpauschale (z.B. über die GOP 08211 für Patientinnen zwischen dem 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr) abgegolten.

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

Sowohl die gynäkologische als auch die augenärztliche Grundpauschale werden entsprechend des Vorgehens des G-BA nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage gewertet und daher nicht zum Ansatz gebracht [14].

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

Exemestan (z.B. Aromasin® oder Exemestan Hexal®)

Vergleichbar mit Anastrozol und Letrozol kann die Behandlung mit Exemestan (z.B. Aromasin® oder Exemestan HEXAL®) eine ausgeprägte Östrogensenkung verursachen. Folglich sollte gemäß Fachinformation insbesondere bei Patientinnen mit Osteoporose oder erhöhtem Osteoporoserisiko eine Knochendichtemessung erfolgen [10,11]. Diese Leistungen stellen analog zu Anastrozol und Letrozol jedoch keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar und werden daher nicht zum Ansatz gebracht.

Vor Behandlungsbeginn sollten laut Fachinformation aufgrund der hohen Prävalenz einer schweren Mangelerscheinung Routinemessungen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel in Betracht gezogen werden [10,11]. Dementsprechend wird die GOP 32413 „Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay zur Untersuchung auf 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)“ zum Ansatz gebracht [14].

Alle weiteren in der Fachinformation benannten Vorsichtsmaßnahmen sind ebenfalls nicht als zusätzliche GKV-Leistungen zu werten [10,11].

Everolimus (Afinitor®) in Kombination mit Exemestan (Aromasin® oder Exemestan Hexal®)

Während der Behandlung mit Everolimus (Afinitor®) soll laut Fachinformation eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion, der Serumglukose und –lipide, sowie des Blutbilds erfolgen.

Die Kontrolle der genannten Leistungen sollte laut Fachinformation regelmäßig erfolgen, ein konkretes Kontrollintervall ist jedoch nicht angegeben. Hilfsweise wird daher davon ausgegangen, dass Laborkontrollen jeweils 1x im Quartal erfolgen. Die Blutbilduntersuchungen (GOP 32122 und 32123), die Bestimmung der Serumglukose (GOP 32057), die Kontrolle der Nierenfunktion (GOP 32065, GOP 32067 und GOP 32030) sowie der Serumlipide (GOP 32060, GOP 32061, GOP 32062 und GOP 32063) werden somit insgesamt 4x pro Patientin und Jahr zum Ansatz gebracht [12].

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

Vor Behandlungsbeginn mit Exemestan sollten laut Fachinformation aufgrund der hohen Prävalenz einer schweren Mangelerkrankung Routinemessungen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel in Betracht gezogen werden [10,11].

Dementsprechend wird die GOP 32413 „Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay zur Untersuchung auf 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)“ zum Ansatz gebracht [14].

Vergleichbar mit Anastrozol und Letrozol kann die Behandlung mit Exemestan (z.B. Aromasin[®] oder Exemestan HEXAL[®]) eine ausgeprägte Östrogensenkung verursachen. Folglich sollte gemäß Fachinformation insbesondere bei Patientinnen mit Osteoporose oder erhöhtem Osteoporoserisiko eine Knochendichtemessung erfolgen [10,11]. Diese Leistungen stellen analog zu Anastrozol und Letrozol jedoch keine zusätzlichen GKV-Leistungen im Sinne der Modulvorlage des G-BA dar und werden daher nicht zum Ansatz gebracht.

Alle weiteren in der Fachinformation benannten Vorsichtsmaßnahmen sind ebenfalls nicht als zusätzliche GKV-Leistungen zu werten [10,11].

Regelhafte Leistungen im Anwendungsgebiet

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

Bestimmung des menopausalen Status

Sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie dürfen nur mit eindeutig festgestelltem postmenopausalen Status angewendet werden. Patientinnen, bei denen der menopausalen Status nicht eindeutig ist, sollten bei Bedarf biochemisch auf das Vorliegen des Lutein-bildenden Hormons, des Follikel-stimulierenden Hormons und/oder auf Östradiol-Plasmaspiegel getestet werden [1–12].

Nachweisverfahren zur Bestimmung des HR und HER2-Status

Mögliche Kosten zum Nachweis des HR-positiven und HER2-negativen Status der Patientinnen wurden nicht berücksichtigt, da sowohl Patientinnen, die mit Ribociclib (Kisqali[®]), als auch Patientinnen, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits getestet wurden (vgl. Nutzenbewertung zu Trastuzumab-Emtasin) [15].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Vollständiges Blutbild	
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren (GOP 32122)	1,10 €
Zuschlag auf GOP 32122 bei nachfolgender mikroskopischer Differenzierung (GOP 32123)	0,40 €
Quantitative Bestimmung von Cholesterin	
Gesamtcholesterin (GOP 32060)	0,25 €
HDL-Cholesterin (GOP 32061)	0,25 €
LDL-Cholesterin (GOP 32062)	0,25 €
Leberfunktionstests	
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 €
GOT (GOP 32069)	0,25 €
GPT (GOP 32070)	0,25 €
Gamma-GT (GOP 32071)	0,25 €
Quantitative Bestimmung von Elektrolyten	
Magnesium (GOP 32248)	1,40 €
Glukose (GOP 32057)	0,25 €
Harnstoff (GOP 32065)	0,25 €
Kreatinin (GOP 32067)	0,40 €
Kalium (GOP 32081)	0,25 €
Calcium (GOP 32082)	0,25 €
Phosphor anorganisch (GOP 32086)	0,40 €
EKG	
Elektrokardiographische Untersuchung (GOP 27320)	8,52 €
Quantitative Bestimmung der Triglyceride	
Triglyceride (GOP 32063)	0,25 €
Quantitative Bestimmung von Vitamin D	
25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) (GOP 32413)	18,40 €
Orientierende Untersuchung	
Protein im Urin (GOP 32030)	0,50 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM wurden im November 2018 der Online-Version des EBM-Katalogs (4. Quartal 2018) entnommen [14].

Vollständiges Blutbild

Obligate Leistungsinhalte der GOP 32122 sind die Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung sowie die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten [14].

Die mechanisierte Zählung der Retikulozyten sowie die Bestimmung weiterer hämatologischer Kenngrößen zählen zu den fakultativen Leistungsinhalten dieser Gebührenordnungsposition [14].

Mit Hilfe der GOP 32123 kann zudem ein Zuschlag auf die GOP 32122 erfolgen, wenn anschließend eine mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutausriches erfolgt [14].

Quantitative Bestimmung von Cholesterin

Die Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin sowie von LDL-Cholesterin ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32060, GOP 32061 und GOP 32062 abrechnungsfähig [14].

Leberfunktionstests

Die Leberfunktion wird regelhaft mit Hilfe der Laborparameter Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-GT und Bilirubin gesamt durchgeführt und entsprechend der Ziffern GOP 32058 und GOP 32069 bis GOP 32071 im ambulanten Bereich zu Lasten der GKV abgerechnet [14].

Quantitative Bestimmung von Elektrolyten

Die Bestimmung der in den Fachinformationen benannten Serumelektrolyte ist über die Gebührenordnungspositionen 32081 (Kalium), GOP 32082 (Calcium), GOP 32086 (Phosphor), GOP 32067 (Kreatinin), GOP 32065 (Harnstoff), GOP 32057 (Glukose) und GOP 32248 (Magnesium) abgebildet [14].

Elektrokardiographische Untersuchung

Obligate Leistungsinhalte der GOP 27320 sind laut EBM „mindestens 12 Abteilungen (Extremitäten und Brustwand)“ [14].

Quantitative Bestimmung von Vitamin D

Mittels Immunoassay kann das 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D) untersucht und mit Hilfe der GOP 32413 abgerechnet werden [14].

Quantitative Untersuchung auf Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32063 abrechnungsfähig [14].

Orientierende Untersuchung

Die Bestimmung von Protein im Urin ist im ambulanten Bereich über den EBM mit der Ziffer GOP 32030 abrechnungsfähig [14].

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich

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

notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (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 3-23: 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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	8,80 €	97.952,80 €– 538.568,80 €
		Zuschlag auf GOP 32122	3,20 €	35.619,20 €– 195.843,20 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	2,00 €	22.262,00 €– 122.402,00 €
		GPT	2,00 €	22.262,00 €– 122.402,00 €
		Gamma-GT	2,00 €	22.262,00 €– 122.402,00 €
		Bilirubin gesamt	2,00 €	22.262,00 €– 122.402,00 €
		Elektrokardiographische Untersuchung		
		EKG	25,56 €	284.508,36 €– 1.564.297,56 €
		Serumelektrolyte		
		Kalium	1,50 €	16.696,50 €– 91.801,50 €
		Calcium	1,50 €	16.696,50 €– 91.801,50 €
		Phosphor	2,40 €	26.714,40 €– 146.882,40 €
		Magnesium	8,40 €	93.500,40 €– 514.088,40 €
Gesamt	59,36 €	660.736,16 €– 3.632.891,36 €		
In Kombination mit Fulvestrant				
Fulvestrant	Postmenopausale Frauen mit HR-	Es fallen keine zusätzlichen	0 €	0 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
(z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	GKV-Leistungen an.		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Initiale endokrine Therapie				
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Letrozol (z.B. Letrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind				
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	4,40 €	48.976,40 €– 269.284,40 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €	17.809,60 €– 97.921,60 €
		Quantitative Untersuchung auf Calcium		
		Calcium	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		GPT	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Gamma-GT	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Bilirubin gesamt	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride		
Triglyceride	1,00 €	11.131 €– 61.201 €		

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
		Gesamt	12,00 €	133.572,00 €– 734.412,00 €
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Nach vorangegangener endokriner Therapie				
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	4,40 €	48.976,40 €– 269.284,40 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €	17.809,60 €– 97.921,60 €
		Quantitative Untersuchung auf Calcium		
		Calcium	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		GPT	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Gamma-GT	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Bilirubin gesamt	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride		
		Triglyceride	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Gesamt	12,00 €	133.572,00 €– 734.412,00 €
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Letrozol (z.B. Letrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal	Es fallen keine zusätzlichen	0 €	0 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	GKV-Leistungen an.		
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vitamin D	18,40 €	204.810,40 €– 1.126.098,40 €
		Gesamt	18,40 €	204.810,40 €– 1.126.098,40 €
Everolimus (Afinitor®) <i>Tabletten</i> In Kombination mit Exemestan (z.B. Exemestan Hexal®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus (GOP 32122)	4,40 €	48.976,40 €– 269.284,40 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €	17.809,60 €– 97.921,60 €
		Nierenfunktionstests		
		Kreatinin	1,60 €	17.809,60 €– 97.921,60 €
		Harnstoff	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Protein im Urin	2,00 €	22.262,001 €– 122.402,00 €
		Kreatinin oder Harnstoff oder Blut im Urin	1,00 €– 2,00 €	11.131 €– 122.402,00 €
		Quantitative Bestimmung der Serumglukose		
		Glukose	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Quantitative Bestimmung der Serumlipide		
		Gesamtcholesterin	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		HDL-Cholesterin	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		LDL-Cholesterin	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Triglyceride	1,00 €	11.131 €– 61.201 €
		Quantitative Bestimmung von Vitamin D		
		Vitamin D	18,40 €	204.810,40 €– 1.126.098,40 €
Gesamt	30,40 €– 31,40 €	338.382,40 €– 1.921.711,40 €		

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 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16) 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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ribociclib (Kisqali®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	29.770,43 €	331.374.656,33 €– 1.821.980.086,43 €
In Kombination mit Fulvestrant			
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	9.980,32 €	111.090.941,92 €– 610.805.564,32 €
Ribociclib + Fulvestrant		39.750,74 €	442.465.598,25 €– 2.432.785.650,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Initiale endokrine Therapie			
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	246,56 €	2.744.459,36 €– 15.089.718,56 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a
Letrozol (z.B. Letrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	230,17 €	2.562.022,27 €– 14.086.634,17 €
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	9.980,32 €	111.090.941,92 €– 610.805.564,32 €
Sofern Aromatasehemmer nicht geeignet sind			
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	83,10 €– 123,25 €	924.986,10 €– 7.543.023,25 €
Nach vorangegangener endokriner Therapie			
Tamoxifen (z.B. Tamoxifen HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	83,10 €– 123,25 €	924.986,10 €– 7.543.023,25 €
Anastrozol (z.B. Anastrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	246,56 €	2.744.459,36 €– 15.089.718,56 €
Fulvestrant (z.B. Fulvestrant Hexal®) <i>Fertigspritzen</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	9.980,32 €	111.090.941,92 €– 610.805.564,32 €
Letrozol (z.B. Letrozol biomo) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	230,17 €	2.562.022,27 €– 14.086.634,17 €
Exemestan (z.B. Exemestan HEXAL®) <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	436,47 €	4.858.347,57 €– 26.712.400,47 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Everolimus (Afinitor®) Tabletten In Kombination mit Exemestan (z.B. Exemestan Hexal®) Filmtabletten	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	46.542,48 €–	518.064.344,88 €–
		46.543,48 €	2.848.507.757,48 €
		436,47 €	4.858.347,57 €–
		Gesamt: 46.978,95 €– 46.979,95 €	26.712.400,47 € 522.922.692,45 €– 2.875.220.157,95 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Angaben in Tabelle 3-24 ergeben sich aus der Zusammenführung der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 und der Größe der Zielpopulation von 11.131 – 61.201 Patientinnen (s. Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5). Die ermittelte Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Dementsprechend sind an dieser Stelle keine differenzierten Kostendarstellungen für verschiedene Patientengruppen darzustellen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

CDK4/6-Inhibitoren wie Ribociclib decken einen hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet (s. Abschnitt 3.2.2). Ribociclib ist neben Palbociclib (Ibrance®) und Abemaciclib (Verzenio®) in dieser Wirkstoffklasse zugelassen.

Die Kombinationstherapie von Ribociclib mit Fulvestrant hat eine dem bisherigen Therapiestandard (endokrine Monotherapie) deutlich überlegene Wirksamkeit. Deshalb ist davon auszugehen, dass ein Therapieversuch mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit Fulvestrant für einen großen Teil der Patientinnen der Zielpopulation zumindest in Erwägung gezogen wird. Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet und der deutlichen Überlegenheit der Kombination von Ribociclib mit Fulvestrant, kann derzeit jedoch nicht

abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis anteilig darstellen wird.

Kontraindikation für die Anwendung von Ribociclib und Fulvestrant ist eine Überempfindlichkeit gegen die jeweiligen Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel [1,2]. Darüber hinaus soll bei Patientinnen, die eine QTcF-Zeit von < 450 Millisekunden aufweisen, eine Therapie nicht gestartet werden [1]. Beides ist als ausgesprochen selten zu betrachten.

In der Studie MONALEESA-3 wurde bis zur ersten Interimsanalyse eine Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen von ca. 8,5 % beobachtet [16]. Von einer ähnlichen Therapieabbruchrate ist auch im Behandlungsalltag auszugehen. Damit reduziert sich die Anzahl der Patientinnen auf 10.185 – 55.999.

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

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

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

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

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

Weitere Angaben sind folgenden offiziellen Quellen entnommen:

- Die DDD-Definitionen sind der amtlichen ATC/DDD-Klassifikation des DIMDI entnommen (Version 2018).
- Die Kosten für Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen den aktuellen Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 15.01.2019.
- Definitionen der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechen den aktuellen Angaben im SGB V.
- EBM-Ziffern und Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen dem von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) veröffentlichten Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) in seiner aktuellen Fassung (4. Quartal 2018).

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC Kisqali® 200 mg Filmtabletten [Zugriff: 9.1.2019] URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181217143325/anx_143325_de.pdf.
2. AstraZeneca GmbH (2018): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Faslodex® 250 mg Injektionslösung [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008300>.
3. Hexal AG (2018): Fachinformation Fulvestrant Hexal® [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
4. Novartis Pharma GmbH (2017): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Femara® 2,5 mg [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000898>.
5. biomo pharma GmbH (2017): Fachinformation letrozol-biomo® 2,5 mg Filmtabletten [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
6. AstraZeneca GmbH (2017): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Arimidex® 1 mg Filmtabletten [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004706>.
7. biomo pharma GmbH (2015): Fachinformation anastrozol-biomo® 1 mg Filmtabletten [Zugriff: 9.1.2019] URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
8. AstraZeneca GmbH (2015): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Nolvadex® 20 mg Filmtabletten [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001493>.
9. Hexal AG (2016): Fachinformation Tamoxifen HEXAL® Filmtabletten [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
10. Hexal AG (2015): Fachinformation Exemestan HEXAL® 25 mg Filmtabletten [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
11. Pfizer Pharma PFE GmbH (2017): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Aromasin® [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001100>.
12. Novartis Pharma GmbH (2018): Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Afinitor® [Zugriff: 19.12.2018] URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011942>.
13. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2018): Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018 [Zugriff: 20.6.2018] URL: https://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/zip-Arzneimittel/wido_arz_amtlicher_atc-index_2018_1217.zip.
14. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2018): Einheitlicher Bewertungsmaßstab Stand: 4. Quartal 2018 [Zugriff: 17.12.2018] URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2018.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trastuzumab Emtansin. [Zugriff: 17.12.2018] URL:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf.

16. Slamon DJ, Neven P, Chia S et al (2018): Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*; 36(24): 2465-2472.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung wurden der aktuellen Fachinformation von Ribociclib [1], sowie den Anhängen zur Kommissionsentscheidung für Ribociclib entnommen und leiten sich im Wesentlichen aus den Sicherheitsdaten des klinischen Studienprogramms mit Ribociclib ab [2].

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

Die Behandlung mit KISQALI® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Dosierung und Art der Anwendung

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

KISQALI sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer oder mit 500 mg Fulvestrant angewendet werden.

Wenn KISQALI in Kombination mit einem Aromatasehemmer angewendet wird, sollte der Aromatasehemmer kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich eingenommen werden. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des Aromatasehemmers zu entnehmen.

Bei Anwendung von KISQALI in Kombination mit Fulvestrant wird Fulvestrant an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich intramuskulär verabreicht. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Fulvestrant zu entnehmen.

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

Die Behandlung von prä- und perimenopausalen Frauen mit den zugelassenen KISQALI-Kombinationen sollte gemäß der lokalen klinischen Praxis auch einen LHRH-Agonisten einschließen.

KISQALI kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Patientinnen sollten angehalten werden, die Dosis jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit, vorzugsweise morgens, einzunehmen. Falls die Patientin sich nach der Einnahme erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte an dem betreffenden Tag keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verschriebene Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosismodifikationen bei Auftreten von Nebenwirkungen

Das Management von schweren oder nicht tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit KISQALI erforderlich machen. Dabei sind zwei Dosisreduktionsschritte möglich: auf 400 mg und auf 200 mg pro Tag. Es gelten die in der Tabelle 3-25 und Tabelle 3-26 ausgeführten Empfehlungen.

Vor Einleitung der Behandlung sollten Leberfunktionstests durchgeführt und ein vollständiges Blutbild aufgenommen werden. Je nach Schweregrad einer Neutropenie oder eines beobachteten Transaminasen-Anstiegs sollten Dosisanpassungen erfolgen (Tabelle 3-25). Sowohl die Aufnahme eines großen Blutbildes als auch die Leberfunktionstests sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich wiederholt werden. Sollte eine weitere Dosisreduktion auf unter 200 mg/Tag erforderlich sein, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden.

Tabelle 3-25: Spezifische unerwünschte Ereignisse, die eine Dosisanpassung von Ribociclib erfordern

Grad 1 oder 2 (ANC 1.000/mm ³ bis ≤ UNG)	Grad 3 (ANC 500 bis < 1.000/mm ³)		Grad 4 (ANC < 500/mm ³)
Neutropenie			
	Nicht febril	Febril*	
Keine Dosisanpassung erforderlich	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit KISQALI® auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Bei erneutem Auftreten einer Grad 3-Toxizität: Dosisunterbrechung bis Verbesserung, dann Behandlung mit KISQALI® wieder	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit KISQALI® wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit KISQALI® wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.

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

Grad 1 oder 2 (ANC 1.000/mm ³ bis ≤ UNG)		Grad 3 (ANC 500 bis < 1.000/mm ³)		Grad 4 (ANC < 500/mm ³)
		aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.		
Hepatobiliäre Toxizität: Erhöhung von AST und/oder ALT im Vergleich zum Ausgangswert**, ohne Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als 2 x ONG				
Grad 1: Keine Dosisanpassung erforderlich	Ausgangswert < Grad 2: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann Behandlung mit KISQALI® auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen Wird Grad 2 erneut erreicht, Behandlung mit KISQALI® mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.	Dosisunterbrechung von KISQALI® bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann auf der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, KISQALI® absetzen.		KISQALI® absetzen
	Ausgangswert Grad 2: Keine Dosisunterbrechung.			
Hepatobiliäre Toxizität: Gleichzeitige Erhöhung von AST und/oder ALT zusammen mit einer Zunahme des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase				
Wenn bei Patientinnen unabhängig vom Grad des Ausgangswerts eine Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 x ONG und von Gesamtbilirubin auf > 2 x ONG auftritt, ist KISQALI® abzusetzen.				
Andere Toxizitäten				
Keine Dosisanpassung erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich.		Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 1, dann die Behandlung mit KISQALI® auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, die Behandlung mit KISQALI® auf der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.		KISQALI® absetzen
Einteilung des Schweregrades klinischer unerwünschter Ereignisse nach den „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (CTCAE) v. 4.03 *Neutropenie Grad 3 mit einmaliger Körpertemperatur von > 38,3 °C (oder über 38 °C für mehr als eine Stunde und/oder bei gleichzeitiger Infektion) ** Ausgangswert = Wert vor Behandlungsbeginn Abkürzungen: ANC = Gesamtzahl der Neutrophilen; AST =Aspartat-Aminotransferase; ALT = Alanin-Aminotransferase; UNG = untere Normgrenze; ONG = obere Normgrenze				

Tabelle 3-26: Dosisanpassung und Management von QT-Zeit-Verlängerung

Beobachtung	Maßnahme
EKG mit QTcF > 480 ms	<ol style="list-style-type: none"> Die Dosis sollte unterbrochen werden Verbessert sich die QTcF Verlängerung auf < 481 ms, ist die Behandlung mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufzunehmen.

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

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

Vor Beginn der Behandlung mit Kisqali sollte ein EKG ausgewertet werden. Nach Behandlungsbeginn sollte etwa an Tag 14 des ersten Zyklus erneut ein EKG durchgeführt werden, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich. Bei Auftreten einer QTcF-Verlängerung während der Behandlung werden häufigere EKG-Kontrollen empfohlen. Dosisanpassungen sollten wie in Tabelle 3-26 angegeben vorgenommen werden.

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

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

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

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

Wechselwirkungen von Ribociclib mit anderen Arzneimitteln und weitere Wechselwirkungen

Substanzen, die die Ribociclib Plasmakonzentrationen erhöhen können

Ribociclib wird vor allem über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, welche die Enzymaktivität von CYP3A4 beeinflussen, das pharmakokinetische Profil von Ribociclib

verändern. Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ritonavir (zweimal täglich 100 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 400 mg Ribociclib erhöhte bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Ribociclib (AUC_{inf}) und die maximale Konzentration (C_{max}) um das 3,2 bzw. das 1,7 Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Ribociclib. C_{max} und AUC_{last} von LEQ803 (ein bedeutender Metabolit von Ribociclib, mit weniger als 10 % der Exposition der Muttersubstanz) verringerten sich um 96 % bzw. 98 %.

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

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

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

Substanzen, die die Ribociclib Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (täglich 600 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 600 mg Ribociclib verringerte bei gesunden Probanden die AUC_{inf} und die C_{max} von Ribociclib um 89 % bzw. 81 % im Vergleich zu einer einmaligen Einzelgabe von 600 mg Ribociclib. Die C_{max} von LEQ803 erhöhte sich um den Faktor 1,7 und die AUC_{inf} verringerte sich um 27 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren kann daher zu einer verringerten Exposition mit dem Risiko einer verringerten Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie z. B.

Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Gabe ist die Anwendung eines anderen Arzneimittels zu erwägen, das kein oder ein nur minimales Potenzial einer CYP3A4-Induktion aufweist.

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

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Kisqali[®] verändert werden können

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

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

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

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

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

ausgeprägte Hemmwirkung von Ribociclib auf CYP1A2-Substrate (< 2facher Anstieg der AUC) hin.

Substanzen, die Substrate von Transportern sind

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

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

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

Arzneimittel, die den pH Wert im Magen erhöhen

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

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Letrozol

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

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Anastrozol

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs weisen auf keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ribociclib und Anastrozol nach gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel hin.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Fulvestrant

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen von Fulvestrant auf die Exposition gegenüber Ribociclib nach gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Tamoxifen

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs zeigten, dass die Konzentration von Tamoxifen nach gleichzeitiger Anwendung mit Ribociclib um etwa das 2-Fache erhöht wurde.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und oralen Kontrazeptiva

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und oralen Kontrazeptiva durchgeführt (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Zu erwartende Wechselwirkungen

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

Ausserdem wird die Anwendung von Kisqali in Kombination mit Tamoxifen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Lebensmittel

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

Kisqali® enthält Phospholipide aus Sojabohnen (Sojalecithin). Patientinnen, die allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, dürfen Kisqali® deshalb nicht einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

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

Leberfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Bei Patientinnen über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Liste der sonstigen Bestandteile (Abschnitt 6.1 der Fachinformation):

Tablettenkern:

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

Filmüberzug:

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Kisqali® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in Tabelle 3-27 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind, entsprechend der Vorgaben, dem EPAR (CHMP AR) entnommen [2]. Bei Verweisen auf die Fachinformation sind entsprechende Zitate eingefügt.

Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Myelosuppression	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> s. Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> „Basierend auf dem Schweregrad der Neutropenie muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 2 [der Fachinformation] beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).“</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Lymphopenie, Thrombozytopenie und febrile Neutropenie sind als „Nebenwirkungen“ aufgenommen. „Neutropenie war die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung (73,7%) und eine Grad 3 oder 4 Abnahme der Neutrophilenzahlen (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 58,6% der Patientinnen berichtet, die Kisqali plus irgendeine Kombination in den Phase-III-Studien erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie Grad 2, 3 oder 4 betrug bei den Patientinnen mit diesem Ereignis im Median 16 Tage. Die Zeit bis zur Rückbildung von Grad \geq 3 (Normalisierung oder auf $<$ Grad 3) betrug nach Unterbrechung der Behandlung und/oder Dosisreduktion und/oder Abbruch der Behandlung in den Behandlungsgruppen mit Kisqali plus irgendeiner Kombination im Median 12 Tage. Eine febrile Neutropenie wurde bei ca. 1,4 % der Patientinnen, die in den Phase III Studien Kisqali erhielten, berichtet. Die Patientinnen sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber unverzüglich zu berichten. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Neutropenie erfolgt die Behandlung durch Kontrolle der Laborwerte und Aussetzen der Dosis und/oder Dosisanpassung. Die Rate an Behandlungsabbrüchen aufgrund einer Neutropenie war niedrig (0,8%) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)“</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Hepatobiliäre Toxizität	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3</p> <p>UE Follow Up Formulare für unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> s. Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>„Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte die Leberfunktion überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p>Basierend auf dem Schweregrad der Transaminasen Anstiege muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 3 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8) beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Empfehlungen für Patientinnen mit um ≥ 3 Grad erhöhten AST/ALT Ausgangswerten liegen nicht vor.“</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>„In den klinischen Phase III Studien traten Ereignisse hepatobiliärer Toxizität unter Kisqali plus irgendeine Kombination häufiger auf als unter Placebo plus irgendeine Kombination (23,2 % bzw. 16,5 %), wobei bei Patientinnen, die mit Kisqali plus irgendeine Kombination behandelt wurden, über mehr Nebenwirkungen des Grads 3/4 berichtet wurde (11,4 % bzw. 5,4 %). Es wurden Anstiege der Transaminasen beobachtet. Erhöhungen von ALT (9,7 % versus 1,5 %) und AST (6,7 % versus 2,1 %) auf Grad 3 oder 4 wurden sowohl im Kisqali als auch im Placeboarm beobachtet. Gleichzeitige Erhöhungen von ALT oder AST auf mehr als das Dreifache des oberen Normbereichs und von Gesamt Bilirubin auf mehr als das Doppelte des oberen Normbereichs mit alkalischer Phosphatase im Normbereich und ohne Cholestase, traten bei 6 Patientinnen auf (4 Patientinnen in Studie A2301 [MONALEESA 2], deren Spiegel sich innerhalb von 154 Tagen wieder normalisierten, und 2 Patientinnen in Studie F2301 [MONALEESA 3], deren Spiegel sich innerhalb von 121 bzw. 532 Tagen wieder normalisierten, nachdem Kisqali abgesetzt wurde). In der Studie E2301 (MONALEESA 7) wurden keine derartigen Fälle beobachtet.</p> <p>Dosisunterbrechungen und/oder -anpassungen aufgrund von Ereignissen hepatobiliärer Toxizität wurden bei 10,4 % der mit Kisqali plus irgendeiner Kombination behandelten Patientinnen berichtet, hauptsächlich aufgrund erhöhter ALT Werte (6,9 %) und/oder erhöhter AST Werte (6,1 %). Zu einem Abbruch der Behandlung mit Kisqali plus irgendeiner Kombination kam es bei 2,3 % der Patientinnen aufgrund abnormaler Leberfunktionstests und bei 0,4 % aufgrund von Hepatotoxizität (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).</p> <p>In den klinischen Phase III Studien traten 83,2 % (89/107) der Grad 3 oder 4 ALT bzw. AST Erhöhungen innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate auf. Unter den Patientinnen mit Grad 3 oder 4 ALT/AST Erhöhungen in der Gruppe mit Kisqali plus irgendeine Kombination betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der Erhöhungen 85 Tage. Die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung</p>	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>(Normalisierung oder \leq Grad 2) betrug in der Gruppe mit Kisqali plus irgendeine Kombination 22 Tage.“</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u></p> <p>„Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (Behandlungsschema: 3 Wochen Verabreichung/1 Woche Pause), die bis zu 27 Wochen an Ratten und bis zu 39 Wochen an Hunden durchgeführt wurden, zeigten, dass das hepatobiliäre System (proliferative Veränderungen, Cholestase, sandähnliche Gallensteine und eingedickte Galle) das primäre Ziel einer durch Ribociclib hervorgerufenen Toxizität ist. Als Zielorgane der pharmakologischen Wirkung von Ribociclib haben sich in Studien zur wiederholten Gabe des Arzneimittels u. a. Knochenmark (Hypozellularität), Lymphsystem (lymphoide Depletion), Darmschleimhaut (Atrophie), Haut (Atrophie), Knochen (verringerte Knochenbildung), Niere (gleichzeitige Degeneration und Regeneration tubulärer Epithelzellen) und Hoden (Atrophie) herausgestellt. Abgesehen von den atrophischen Veränderungen der Hoden, die eine Tendenz zur Rückbildung zeigten, bildeten sich alle anderen Veränderungen nach einem 4-wöchigen behandlungsfreien Intervall vollständig zurück. Die Exposition gegenüber Ribociclib in Toxizitätsstudien bei Tieren lag im Allgemeinen unter oder entsprach der bei Patientinnen beobachteten Exposition nach wiederholter Gabe von 600 mg/Tag (basierend auf AUC).“</p>	
QT-Zeit-Verlängerung	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 und 5.3</p> <p>UE Follow Up Formulare für unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>s. Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>„In der Studie E2301 (MONALEESA-7) wurde bei 14/87 Patientinnen (16,1 %), die Kisqali in Kombination mit Tamoxifen erhielten, und bei 18/245 Patientinnen (7,3 %), die Kisqali in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) erhielten, eine Verlängerung des QTcF-Intervalls um >60 ms gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Die Anwendung von Kisqali in Kombination mit Tamoxifen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).</p> <p>Vor Einleitung der Behandlung sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Etwa an Tag 14 des ersten Zyklus sollte erneut ein EKG geschrieben werden, dann zu Beginn des zweiten</p>	Keine weiteren Maßnahmen

	<p>Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).</p> <p>Vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und danach, falls klinisch erforderlich, sollte eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphor und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor der Beginn der Behandlung mit Kisqali korrigiert werden.</p> <p>Bei Patientinnen, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, ist die Anwendung von Kisqali zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mit Long-QT-Syndrom; • mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, einschließlich frischer Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien; • mit Elektrolytabweichungen. <p>Die Anwendung von Kisqali zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden, da es zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des QTcF-Intervalls kommen kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1). Wenn die Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Dosis auf einmal täglich 400 mg zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).</p> <p>Basierend auf der während der Behandlung beobachteten QT-Verlängerung muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 4 (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2) beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.“</p> <p><u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</u></p> <p>„Die gleichzeitige Anwendung von Kisqali und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, wie etwa Antiarrhythmika (einschließlich aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol), und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern (einschließlich aber nicht beschränkt auf Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Azithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil, Pimozid und intravenös verabreichtes Ondansetron), ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>Ausserdem wird die Anwendung von Kisqali in Kombination mit Tamoxifen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1).“</p> <p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u></p> <p>„In Studie E2301 (MONALEESA 7) war die beobachtete mittlere QTcF-Verlängerung gegenüber dem Ausgangswert in der Subgruppe mit Tamoxifen plus Placebo etwa 10 ms höher als in der Subgruppe mit NSAI plus Placebo. Dies deutet darauf hin, dass Tamoxifen allein einen QTcF-Verlängerungseffekt hatte, der zu den in der Kisqali-plus-Tamoxifen-Gruppe beobachteten QTcF-Werten beitragen</p>	
--	---	--

	<p>kann. Im Placeboarm trat bei 6/90 Patientinnen (6,7 %) unter Tamoxifen und bei keiner Patientin unter einem NSAI eine Verlängerung des QTcF-Intervalls von > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert auf (siehe Abschnitt 5.2). Eine Verlängerung des QTcF-Intervalls von > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 14/87 Patientinnen (16,1 %) unter Kisqali plus Tamoxifen und bei 18/245 Patientinnen (7,3 %) unter Kisqali plus ein NSAI beobachtet. Die Anwendung von Kisqali in Kombination mit Tamoxifen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>In den klinischen Phase III Studien hatten 8,4 % der Patientinnen unter Kisqali plus Aromatasehemmer oder Fulvestrant und 3,2 % der Patientinnen unter Placebo plus Aromatasehemmer oder Fulvestrant mindestens ein Ereignis einer Verlängerung des QT Intervalls (einschließlich verlängerter QT Zeit im EKG und Synkope). Eine Auswertung der EKG Daten zeigte, dass 14 Patientinnen (1,3 %) im Vergleich zur Baseline einen QTcF Wert von > 500 ms hatten und 59 Patientinnen (5,6 %) eine Verlängerung des QTcF Intervalls um > 60 ms zeigten. Torsade de Pointes wurde nicht berichtet. Dosisunterbrechungen/ anpassungen wurden bei 2,3 % der mit Kisqali plus Aromataseinhibitor oder Fulvestrant behandelten Patientinnen aufgrund einer verlängerten QT Zeit im Elektrokardiogramm und Synkope berichtet.</p> <p>Die Analyse der EKG Daten zeigte bei 52 Patientinnen (4,9 %) in der Gruppe unter Kisqali plus Aromatasehemmer oder Fulvestrant und 11 Patientinnen (1,4 %) in der Gruppe unter Placebo plus Aromatasehemmer oder Fulvestrant mindestens einmal einen QTcF Wert von > 480 ms nach Studienbeginn. Bei den Patientinnen mit einer QTcF Verlängerung von > 480 ms betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten unabhängig von der Kombination 15 Tage, und diese Veränderungen waren nach Dosisunterbrechung und/oder Dosisverringerng reversibel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).“</p> <p><u>Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Pharmakodynamische Eigenschaften)</u></p> <p>„3 aufeinanderfolgende EKGs wurden nach Gabe einer Einzeldosis und nach Erreichen des Steady States aufgezeichnet, um die Wirkung von Ribociclib auf das QTc Intervall bei Patientinnen mit fortgeschrittener Krebserkrankung zu beurteilen. In einer Analyse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurden insgesamt 997 Patientinnen untersucht, die mit Ribociclib in Dosen von 50 bis 1200 mg behandelt wurden. Die Analyse deutete darauf hin, dass Ribociclib zu einer konzentrationsabhängigen Verlängerung des QTc Intervalls führt. Die geschätzte mittlere QTcF Veränderung gegenüber dem Ausgangswert betrug für 600 mg Kisqali in Kombination mit NSAI oder Fulvestrant 22,0 ms (90%-KI: 20,56; 23,44) bzw. 23,7 ms (90%-KI: 22,31; 25,08) bei der geometrischen mittleren Cmax im Steady State, verglichen mit 34,7 ms (90%-KI: 31,64; 37,78) in Kombination mit Tamoxifen (siehe Abschnitt 4.4).“</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u></p>	
--	---	--

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>„<i>In-vivo</i>-Studien zur kardialen Sicherheit bei Hunden zeigten eine dosis- und konzentrationsabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls bei einer Exposition, wie sie bei Patienten nach Anwendung der empfohlenen Dosis von 600 mg zu erwarten ist. Bei erhöhten Expositionen (ungefähr dem 5-fachen der erwarteten klinischen C_{max}) besteht außerdem das Potenzial einer Induktion von vorzeitigen ventrikulären Kontraktionen (PVC).“</p>	
Reproduktionstoxizität	<p>Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.3</p> <p><u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u></p> <p>„Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Kisqali und für mindestens 21 Tage nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).“</p> <p><u>Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit)</u></p> <p>„Vor Behandlungsbeginn mit Kisqali ist der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Kisqali behandelt werden, sollen während der Behandlung und für mindestens 21 Tage nach Ende der Behandlung mit Kisqali eine wirksame Kontrazeption (z. B. Kontrazeption mit doppelter Barrieremethode) anwenden.</p> <p>Es liegen keine adäquaten kontrollierten Studien zur Anwendung von Kisqali bei Schwangeren vor. Wie Befunde bei Tieren zeigen, kann Ribociclib bei Verabreichung an Schwangere fetale Schädigungen verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Kisqali während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, wird nicht empfohlen.</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Ribociclib in die Muttermilch übertritt. Es liegen keine Daten über die Wirkungen von Ribociclib auf gestillte Säuglinge oder auf die Milchbildung vor. Ribociclib und seine Metabolite traten in die Milch von säugenden Ratten über. Patientinnen, die Kisqali einnehmen, sollten bis mindestens 21 Tage nach der letzten Dosis nicht stillen.</p> <p>Es liegen keine klinischen Daten über die Auswirkungen von Ribociclib auf die Fertilität vor. Wie Tierstudien gezeigt haben, kann Ribociclib bei reproduktionsfähigen Männern die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).“</p> <p><u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u></p> <p>„Ribociclib zeigte fetotoxische sowie teratogene Wirkungen bei Dosen, die weder bei Ratten noch Kaninchen zu Toxizitätserscheinungen beim Muttertier führten. Nach pränataler Exposition wurde eine erhöhte</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Inzidenz von Postimplantationsverlusten und reduziertes Fetalgewicht bei Ratten beobachtet. Ribociclib war bei Kaninchen nach einer Exposition, die in der höchsten empfohlenen Dosis von 600 mg/Tag unter der Exposition bei Menschen lag bzw. das 1,5-Fache der Exposition bei Menschen betrug (basierend auf der AUC) teratogen.</p> <p>Bei Ratten kam es neben einer Verringerung des fetalen Gewichts zu Skelettveränderungen, von denen angenommen wird, dass diese vorübergehender Natur und/oder auf das geringere Gewicht der Feten zurückzuführen sind. Bei Kaninchen kam es zu unerwünschten Effekten auf die embryonale und fetale Entwicklung, was an der erhöhten Rate fetaler Anomalien (Fehlbildungen bzw. äußerliche, viszerale und skelettale Varianten) und der Auswirkung auf das Wachstum der Feten (geringeres Gewicht der Feten) erkennbar war. Zu diesen Befunden gehörten verkleinerte/kleine Lungenlappen und ein zusätzliches Gefäß am Aortenbogen sowie Zwerchfellhernie, fehlender akzessorischer Lungenlappen oder (teilweise) fusionierte Lungenlappen und ein verkleinerter/kleiner akzessorischer Lungenlappen (30 und 60 mg/kg), ein zusätzliches/rudimentäres dreizehntes Rippenpaar, ein deformiertes Zungenbein und eine verringerte Anzahl an Phalangen am Daumen. Es ergaben sich keine Hinweise auf embryo fetale Mortalität.</p> <p>In einer Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten beeinträchtigte Ribociclib in allen Dosen bis zu 300 mg/kg/Tag weder die Reproduktionsfunktion noch die Fertilität oder die frühe Embryonalentwicklung (was bei einer Exposition unter oder gleich der klinischen Exposition von Patienten in der höchsten empfohlenen Dosis von 600 mg/Tag, basierend auf der AUC, wahrscheinlich ist).</p> <p>Ribociclib wurde nicht auf Auswirkungen auf die männliche Fertilität untersucht. Toxizitätsstudien an Ratten und Hunden mit Expositionen, die kleiner oder gleich der humanen Exposition bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 600 mg/Tag waren (basierend auf der AUC), zeigten jedoch atrophische Veränderungen der Hoden. Diese Auswirkungen können auf eine direkte antiproliferative Wirkung auf die Keimzellen in den Hoden zurückgeführt werden, was zur Atrophie der Samenkanälchen führt.</p> <p>Ribociclib und seine Metaboliten gelangen schnell in die Milch von Ratten. Die Exposition gegenüber Ribociclib war in der Milch höher als im Plasma.“</p>	
Wichtige potenzielle Risiken		
Eingeschränkte Nierenfunktion	<p>Aufnahme in die Fachinformation in Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2</p> <p><u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u></p> <p>s. Ausführungen in Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes</p>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Ein erhöhter Kreatininwert im Blut ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt.</p> <p><u>Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Pharmakokinetische Eigenschaften)</u> „Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 77 Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²), 76 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²) und 35 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) hatten leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Ribociclib Exposition (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Ribociclib bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen wurde nicht untersucht.“</p>	
Fehlende Informationen		
Sicherheit in japanischen Patienten	<p>Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen.</p> <p>Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Kisqali sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die Anwendung ist auf das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt.</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Sicherheit bei männlichen Patienten mit Brustkrebs	<p>Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen.</p> <p>Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Kisqali sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die Anwendung ist auf das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt.</p>	Keine weiteren Maßnahmen
Langzeitanwendung	<p>Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen.</p> <p>Verschreibungspflichtig. Die Behandlung mit Kisqali sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden. Die Anwendung ist auf das zugelassene Anwendungsgebiet beschränkt.</p>	Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2) : “A randomized double-blind, placebo-controlled Phase III study of ribociclib in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal women with HR+, HER2-negative advanced breast cancer who received no prior therapy for advanced disease.”

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Europäische Kommission (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC KISQALI[®] 200 mg Filmtabletten [Zugriff: 9.1.2019] URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181217143325/anx_143325_de.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): CHMP extension of variation assessment report. Invented name KISQALI. International non-proprietary name: ribociclib [VERTRAULICH]