

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3B

Kombinationstherapie mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie oder nach 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	3
Abkürzungsverzeichnis	3
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
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	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	77
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.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	101
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	102
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [13].....	17
Tabelle 3-2: Stadien-Einteilung des Mammakarzinoms nach UICC [13]	19
Tabelle 3-3: Molekulare Klassifikation [28].....	20
Tabelle 3-4: Behandlungsdauer pro Therapielinie [27].....	23
Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [59, 60]	26
Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [61, 62].....	27
Tabelle 3-7: Inzidenzraten (rohe Raten pro 100.000) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [63].....	27
Tabelle 3-8: Schätzung der Inzidenz des Mammakarzinoms innerhalb der nächsten 5 Jahre.....	28
Tabelle 3-9: Prävalenzraten (rohe Raten pro 100.000) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [65].....	28
Tabelle 3-10: Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms	28
Tabelle 3-11: Altersstandardisierte Mortalitätsraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [66].....	29
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-13: Übersicht über die Patientencharakteristika der Zielpopulation.....	31
Tabelle 3-14: Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen	31
Tabelle 3-15: Detaillierte Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen	32
Tabelle 3-16: Anteil der Patientinnen mit operationsbedingter vorzeitiger Menopause.....	35
Tabelle 3-17: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation – Zusammenfassende Übersicht...36	36
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	37
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	61

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	66
Tabelle 3-25: 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).....	69
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-27: Empfohlene Richtwerte zur Dosisanpassung	81
Tabelle 3-28: Dosisanpassung und Management – Neutropenie	82
Tabelle 3-29: Dosisanpassung und Management – Hepatobiliäre Toxizität	82
Tabelle 3-30: Dosisanpassung und Management – QT-Verlängerung	83
Tabelle 3-31: Dosisanpassung und Management – Andere Toxizität.....	83
Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung	91
Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	103

Abkürzungsverzeichnis

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

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

Abkürzung	Bedeutung
PR	Progesteronrezeptor
PZN	Pharmazentralnummer
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
Rb	Retinoblastom-Protein
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson Syndrom
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNM	Tumor – Node – Metastasis
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UNG	Untere Normgrenze
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Entsprechend der zugelassenen Indikation wird Ribociclib (Kisqali®) 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 endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden [1].

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Anwendung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung postmenopausaler Patientinnen als initiale endokrinbasierte Therapie (Anwendungsgebiet A1) und bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet B1). Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung prä- oder perimenopausaler Patientinnen bzw. die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer sei auf die zugehörigen Verfahren verwiesen.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung zur Behandlung postmenopausaler Patientinnen in Kombination mit Fulvestrant wie folgt definiert [2]:

Behandlung von postmenopausalen Patientinnen als initiale endokrinbasierte Therapie (Anwendungsgebiet A1):

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

Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (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. 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 [2]. 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 endokrinbasierte Therapie) und B1 (Behandlung von Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie) 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.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

G-BA wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt, festgelegt und am 04. Juli 2019 im Beschluss über die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bestätigt [3].

Mit der Wahl von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant folgt Novartis der vom G-BA 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 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) sowie dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant.

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. EU Kommission. Kisqali EPAR Product Information Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel Kisqali. 2018. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-120. 2018 [Vertraulich].
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 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 – Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, in Kombination mit Fulvestrant). 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3863/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 14.01.2020.

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]. Derzeit wird in Deutschland bei rund 69.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt. Damit zählt das Mammakarzinom mit einem Anteil von circa 30% mit Abstand zu den häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen in Deutschland [2]. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Gleichzeitig stellt Brustkrebs mit einem Anteil von ca. 17 % an der Krebssterblichkeit die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar [2, 3].

Wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs, die in der medizinischen Wissenschaft diskutiert werden, sind [4]:

- Weibliches Geschlecht:

Der überwiegende Teil (ca. 99 %) der Brustkrebspatienten sind Frauen [2].

- 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 ca. 64 [2, 5]

- Genetische Prädisposition:

Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* oder *RAD51C* stellen ein besonders hohes Erkrankungsrisiko dar [6]. Eine familiäre Häufung macht jedoch nur 5 – 10 % aller Brustkrebserkrankungen aus [2].

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 [4, 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 [2, 4, 7]:

- späte (oder gar keine) Schwangerschaft
- eine längere Dauer der natürlichen Östrogenexposition (frühe Menarche und/oder späte Menopause)
- 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 [4, 8].

Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs, die sich aus der allgemeinen Lebensführung ableiten, umfassen [7]:

- 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) [4, 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 [6].

Ausgehend von diesem Primärtumor kann das umliegende Gewebe infiltriert werden, 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, 9]. Zerebrale Metastasen sind bei Brustkrebspatientinnen eher selten [10]. Im späteren Verlauf (fortgeschrittenes Stadium) kommt es meist zu einer Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zu einer Gewichtsabnahme [6]. 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.

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. durch folgende Symptome 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, eine fortgeschrittene Lebermetastasierung zieht als letzte schwerwiegende Konsequenz jedoch eine Leberinsuffizienz nach sich [9]. Zerebrale Metastasen führen zu neurologischen Symptomen, wobei die Art der Symptome dabei stark von der genauen Lokalisation abhängig ist. Hypophysen- und Niereninsuffizienz können die Folge endokriner Metastasen sein [1, 9].

Beim Auftreten von Fernmetastasen ist eine Heilung in der Regel nicht mehr möglich, die Behandlung zielt darauf ab, das Leben zu verlängern, Symptome zu verhindern bzw. unter Kontrolle zu halten, sowie die Lebensqualität der Patientinnen zu erhalten [1, 11].

Natürlicher Verlauf

Der Verlauf der Erkrankung und die individuelle Prognose hängt maßgeblich davon ab, welcher molekulare Subtyp vorliegt (siehe „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, eine Heilung ist möglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Diagnose in einem frühen Stadium liegt entsprechend hoch bei ca. 95 % [12]. 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 [13]. Bei ca. 6-10 % der Patientinnen erfolgt die Erstdiagnose bereits im metastasierten Stadium [14-18]. 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 [13, 19] und die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt dramatisch (siehe unten).

Brustkrebs gehört zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen bei Frauen [2]. Der Großteil der Todesfälle, die mit Brustkrebs zusammenhängen, basiert auf Komplikationen einer wiederauftretenden oder metastasierten Erkrankung [20]. Besonders Metastasen der Lunge und des zentralen Nervensystems führen häufig zum Tod der Patientinnen [21]. 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, 22] und empfindlichere Methoden zurückzuführen sein, aber auch auf bessere Therapieoptionen für den Primärtumor [21]. 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 [21].

Über alle Stadien hinweg liegen die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Deutschland aktuell bei 87 % bzw. 82 % [2, 12]. Für Patientinnen mit Fernmetastasen liegen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nur noch bei ca. 25 % bzw. 12 % [12]. Nach dem Auftreten von Fernmetastasen liegt das mittlere Gesamtüberleben bei nur noch 2 bis 4 Jahren [23].

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).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [13]

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 (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust.
	T4c	Vorliegen von T4a und T4b

T: Primärtumor		
	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	

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

Tabelle 3-2: Stadien-Einteilung des Mammakarzinoms nach UICC [13]

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

Es können biologisch distinkte Subtypen des Mammakarzinoms unterschieden werden [24], die unter anderem durch die Expression verschiedener Kern- und Oberflächenrezeptoren charakterisiert sind:

- Ca. 80 – 90 % der Mammakarzinome sind Hormonrezeptor (HR)-positiv [25, 26], 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 [25, 26], 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 [6]. Diese Tumore machen ca. 7 – 8 % der Fälle aus [25]. 70 – 80 % der triple-negativen Tumore gehören zum basal like Subtyp [27], der insgesamt eine ungünstige Prognose hat [6]. 20 – 30 % entsprechen auf Grundlage des Genexpressionprofils den anderen drei Subtypen.

Tabelle 3-3: Molekulare Klassifikation [28]

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition	Anmerkungen
Luminal A		- ER und PR positiv - HER2 negativ - Ki67 niedrig	„luminal A-like“
Luminal B	HER2 negativ	- ER positiv und eines der folgenden Kriterien - PR negativ - Ki67 hoch	„luminal B-like“ HER2 negativ
	HER2 positiv	- ER positiv - HER2 überexprimiert oder amplifiziert - Ki67 niedrig oder hoch	„luminal B-like“ HER2 positiv
HER-2 enriched		- HER2 überexprimiert oder amplifiziert - ER und PR negativ	
Basal like		- 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. Allerdings fehlen bisher für diesen Parameter international validierte Grenzwerte zur Unterscheidung einer hohen bzw. niedrigen Proliferation [6].

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 [24, 28, 29]. 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 % [30]. Patientinnen mit triple-negativem metastasiertem Brustkrebs haben die schlechteste Prognose und ein medianes Überleben von unter einem Jahr [31].

Generell wird ein positiver Hormonrezeptorstatus mit einer günstigeren Prognose assoziiert [32], wobei die Korrelation bei einem positiven Progesteronrezeptor-Status deutlicher ist als bei einem positiven Östrogenrezeptor-Status [33].

Die molekulare Identifikation des vorliegenden Subtyps ist darüber hinaus wichtig für die Therapieentscheidung [28], 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 [13].
- Triple-negative Tumore weisen keine therapierelevante Expression an Hormon- oder Wachstumsfaktorrezeptoren auf, daher ist bei diesen Tumoren eine adjuvante oder primäre Chemotherapie indiziert [6]. Der auf endokrine Therapien ansprechende Teil der triple-negativen Tumore, sollte endokrin behandelt werden [28].

Fernmetastasen können vom Primärtumor abweichende Expressionsmuster aufweisen [34-36]. Da der molekulare Subtyp Einfluss auf therapierelevante Entscheidungsprozesse hat, ist daher bei Metastasierung ein „Restaging“ empfohlen [37]: „Zur effektiven Ausschöpfung gezielter Behandlungsoptionen ist die Untersuchung an Gewebeproben notwendig“ [11].

Zielpopulation

Ribociclib ist zugelassen 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 endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden [38].

Die hier vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie (Anwendungsgebiet A1) oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet B1).

Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet sind unheilbar erkrankte Patientinnen. Nach Auffassung des G-BA umfasst das Anwendungsgebiet damit Patientinnen, für die „keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht“ [39]. Die Situation dieser Patientinnen ist daher von der Situation von Patientinnen mit primärem operablen Brustkrebs klar zu unterscheiden.

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 [6, 13]. Eine endokrinbasierte Therapie ist bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten HR-positiven und HER2-negativem Mammakarzinom derzeit die Therapie der Wahl, sofern kein Organausfall droht [6, 13, 40-43]. 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 [13, 44]. Eine direkte Kombination mit einer Chemotherapie (oder Chemotherapie alleine) ist in der Regel zuerst nicht empfohlen (siehe Abschnitt 3.2.2). Eine Chemotherapie mit palliativer Zielsetzung ist nur bei einer vitalen Bedrohung oder Bedrohung von Organfunktionen durch die Metastasierung empfohlen bzw. wenn alle endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sind [13, 37, 41-43].

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 bis 4 Jahre [23, 45]. Während sich die altersstandardisierte 5-Jahresüberlebensrate für Frauen in frühen Stadien der Erkrankung in den letzten drei Dekaden auf bis zu 88 % verbessert hat, konnte kein Anstieg des altersstandisierten 5-Jahresüberlebens für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs (ca. 25 %) erzielt werden [2, 12]. Zugleich ist Brustkrebs im späten Stadium der fortgeschrittenen Erkrankung mit einer ausgeprägten Symptomlast sowie einem erheblichen Verlust an Lebensqualität assoziiert (siehe Abschnitt 3.2.1).

Ziel der Behandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens sowie der möglichst lange Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität [11, 20, 46, 47]. Therapie der Wahl bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom ist eine endokrinbasierte Therapie. Es werden in erster Linie Aromatasehemmer wie z. B. Letrozol oder Anastrozol empfohlen. Generell sollen Aromatasehemmer der dritten Generation für die Erstlinientherapie zur Anwendung kommen [13, 42]. Bei einer Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt Tamoxifen eine alternative Therapieoption dar. Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere endokrine Behandlungsoption zur Verfügung [6, 13].

Allerdings sprechen etwa 50 % der Patientinnen nicht oder nur schlecht auf die initiale endokrine Monotherapie an [48, 49]. 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 endokrine Monotherapie reagieren, entwickeln im Verlauf der Behandlung nahezu ausnahmslos eine

Resistenz [48, 50-52]. Damit ist die Anwendung endokriner Wirkstoffe sowohl durch primäre als auch durch erworbene Resistenz limitiert [53, 54].

Eine Erweiterung der endokrinen Therapieoptionen erfolgte in den letzten Jahren durch die Kombination von antihormonell wirksamen Arzneimitteln mit Substanzen, die gezielt Signalübertragungswege in den Tumorzellen hemmen (zielgerichtete Therapie). Dazu gehört neben dem mTOR-Inhibitor Everolimus die Substanzklasse der CDK4/6-Inhibitoren [6].

Bei Progress der Erkrankung unter endokriner Behandlung empfehlen die Leitlinien eine weitere endokrinbasierte Therapie unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffes, bzw. den Wechsel von einem steroidal auf einen nicht-steroidal Aromatasehemmer [6, 13, 41-43]. Eine Therapiealternative zur endokrinen Monotherapie stellt auch bei vorbehandelten Patienten die Kombinationsbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor dar. Nach Progress unter einem nicht-steroidal Aromatasehemmer kann zudem die Kombination von Exemestan und Everolimus erwogen werden. Everolimus ist für die Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach einer Behandlung mit einem nicht-steroidal Aromatasehemmer zugelassen [55] und stellte bis zur Einführung der CDK4/6-Inhibitoren die einzige Therapieoption mit alternativem Wirkmechanismus dar.

Die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientinnen auf die Behandlung ansprechen, sinkt mit jeder neuen endokrinen Therapie (Tabelle 3-4) und die Dauer des Therapieerfolgs wird zunehmend kürzer [27].

Tabelle 3-4: Behandlungsdauer pro Therapielinie [27]

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

Die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib sind in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom bei postmenopausalen Frauen zugelassen und führen zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Verzögerung von Resistenzentwicklungen. Die Einführung der CDK4/6-Inhibitoren kann daher vor allem in der Erstlinientherapie aber auch nach endokriner Vortherapie als Fortschritt bei der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs angesehen werden. Zudem wurde in klinischen Studien nachgewiesen, dass die Behandlung

mit Ribociclib das Gesamtüberleben im Vergleich zur endokrinen Monotherapie unabhängig vom Menopausalstatus signifikant verlängert.

Zusammenfassung

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach alternativen Therapieoptionen, welche die Prognose von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs verbessern können. Zentrale therapeutische Anliegen sind dabei die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie 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 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 Fulvestrant das endokrine Wachstumssignal unterbindet, bewirkt Ribociclib als selektiver Inhibitor der Cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6 (CDK 4/6) einen Zellzyklusarrest [56, 57]. 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 [53].

Dementsprechend konnte in der klinischen Studie MONALEESA-3 gezeigt werden, dass die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Vergleich zur Behandlung mit Fulvestrant allein zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, einer Verzögerung der Krankheitsprogression sowie einer Erhöhung der Remissionsraten unter Beibehaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte (siehe Modul 4). Damit stellt die zusätzliche Behandlung mit Ribociclib eine wirksame und verträgliche (transiente und gut behandelbare Nebenwirkungen) Therapieoption dar, die das Leben der Patientinnen in der vorliegenden, unheilbaren Erkrankungssituation signifikant verlängern kann. Ribociclib leistet damit einen entscheidenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet.

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 und in Deutschland für rund 30 % aller Krebsneuerkrankungen verantwortlich [2]. Derzeit wird in Deutschland bei rund 69.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt [2]. Mit einem Anteil von ca. 17 % an der Krebssterblichkeit stellt das Mammakarzinom die häufigste tumorbedingte Todesursache bei Frauen dar [2, 3]. Trotz der Fortschritte in der Therapie ist das 5-Jahres-Überleben für Frauen mit metastasierter Erkrankung mit ca. 25 % noch immer niedrig [12].

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

Inzidenz

Die Inzidenzraten zeigen seit Einführung des Mammographie-Screenings einen typischen Verlauf mit einem deutlichen Anstieg in den ersten Jahren und einem sich anschließendem langsamen Rückgang. Entsprechend ist die Inzidenz seit 2009 kontinuierlich leicht rückläufig bzw. erreicht ein gleichbleibendes Niveau (Tabelle 3-5). Im Jahr 2016 wurden nach Angaben des RKI insgesamt 69.660 Neuerkrankungsfälle dokumentiert, die Mehrzahl davon (68.950 Neuerkrankungen) betrafen Frauen [2]. Bezogen auf die weibliche Bevölkerung des Jahres 2016 (41.824.500) ergibt sich eine Inzidenzrate von 165 pro 100.000 [58].

Der Großteil der Patientinnen erkrankt in einem Alter zwischen 45 und 75 Jahren, im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von 64 [2, 5]. Altersspezifische Unterschiede sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Inzidenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [59, 60]

Altersgruppe	2012	2013	2014	2015	2016
0 - 4	0	0	0	0	0
5 - 9	0	0	0	0	0
10 - 14	0	0	0	0	0
15 - 19	3	3	3	3	3
20 - 24	43	42	41	39	38
25 - 29	261	263	264	263	263
30 - 34	743	750	746	735	730
35 - 39	1.428	1.607	1.559	1.567	1.648
40 - 44	3.743	3.484	3.194	3.046	2.943
45 - 49	6.405	6.461	6.238	6.030	5.340
50 - 54	8.226	8.386	8.582	8.450	8.978
55 - 59	7.365	7.256	7.143	6.981	7.073
60 - 64	8.470	8.443	8.186	7.927	7.766
65 - 69	8.109	8.111	7.748	7.845	8.668
70 - 74	8.439	8.313	7.738	6.974	5.904
75 - 79	7.659	7.818	8.472	8.629	8.437
80 - 84	5.175	4.851	4.977	5.297	5.691
85+	5.813	5.778	5.706	5.844	5.466
Unter 50	12.626	12.610	12.045	11.683	10.965
Über 50	59.256	58.956	58.552	57.947	57.983
Gesamt	71.882	71.566	70.597	69.630	68.948

Prävalenz

Als 5-Jahres-Prävalenz der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland sind für 2016 vom RKI 313.500 Personen angegeben (Tabelle 3-6) [2]. Bezogen auf die weibliche Bevölkerung von 2016 (41.824.500) ergibt dies eine Anzahl von 749 pro 100.000 Frauen [58].

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 2016 ist entsprechend mit 584.898 angegeben [61]. 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 3-6 ist die 5-Jahresprävalenz im Detail aufgeschlüsselt angegeben, da dies die Bezugsgröße ist, auf die sich in Abschnitt 3.2.4 bezogen wird.

Tabelle 3-6: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [61, 62]

Altersgruppe	2012	2013	2014	2015	2016
0 - 44	25.524	24.986	24.175	23.408	22.818
45 - 54	62.166	62.971	63.337	63.148	62.563
55 - 64	77.071	76.077	74.655	73.862	73.295
65 - 74	88.120	83.219	78.512	75.032	72.240
≥ 75	77.969	78.992	80.099	81.632	82.598
Gesamt	330.850	326.245	320.778	317.082	313.514

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.

Seit 2012 ist die Inzidenzrate leicht rückläufig (Tabelle 3-7). Dieser Trend ist auf den typischen Verlauf aufgrund der Einführung des Mammographie-Screenings zurückzuführen, der sich durch einen deutlichen Anstieg zu Beginn des Programms und einem anschließenden langsamen Rückgang der Neuerkrankungsraten kennzeichnet, bis sich ein gleichbleibendes Niveau einstellt.

Tabelle 3-7: Inzidenzraten (rohe Raten pro 100.000) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [63]

	2012	2013	2014	2015	2016
Inzidenzrate Brustkrebs pro 100.000	174,8	173,8	171,0	167,7	165,2

Das Statistische Bundesamt erstellt für die Bevölkerungsvorausberechnung verschiedene Modelle mit unterschiedlichen Annahmen (z.B. für Geburtenrate, Lebenserwartung und Zuwanderung). Für die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz des Mammakarzinoms in den nächsten 5 Jahren (Tabelle 3-8 und Tabelle 3-10) wurden die Bevölkerungszahlen für eine „relativ alte Bevölkerung“ (Variante 4) [64] zugrundegelegt, da die Prävalenz und Inzidenz des Brustkrebs bei älteren Patientinnen höher ist und durch die Altersverschiebung der Bevölkerung eher mit einer relativen Zunahme der Patientenzahl zu rechnen ist.

Es ist davon auszugehen, dass sich die Inzidenzrate in den kommenden Jahren auf einem gleichbleibenden Niveau stabilisiert. Für eine grundsätzliche Steigerung oder Senkung der Inzidenzrate in naher Zukunft gibt es keine Anhaltspunkte. Daher wird für die Schätzung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren eine gleichbleibende Inzidenzrate von ca. 165 pro 100.000 Frauen angenommen (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Schätzung der Inzidenz des Mammakarzinoms innerhalb der nächsten 5 Jahre

	2020	2021	2022	2023	2024
Weibliche Bevölkerung	42.209.000	42.267.000	42.308.000	42.333.000	42.341.000
Inzidenz Brustkrebs	69.645	69.741	69.808	69.849	69.863

Mit einer ähnlichen Entwicklung wie für die Inzidenz ist in Bezug auf die 5-Jahres-Prävalenz zu rechnen. Diese zeigt sich seit 2012 ebenfalls leicht rückläufig, da es aufgrund der Früherkennung und verbesserten Therapieoptionen zu weniger Todesfällen kommt (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-9: Prävalenzraten (rohe Raten pro 100.000) des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [65]

	2012	2013	2014	2015	2016
Prävalenzrate Brustkrebs pro 100.000	804,2	791,7	775,5	761,1	749,6

Von den therapeutischen Verbesserungen der letzten Jahrzehnte profitieren in erster Linie Patientinnen in den frühen Stadien der Erkrankung [21] und Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs [44]. 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 2016 den niedrigsten Wert der letzten 5 verfügbaren Jahre aufwies (Tabelle 3-9), wurde die Berechnung konservativ auf den höchsten Wert der Jahre 2009 bis 2014 von 750 pro 100.000 Frauen bei zunehmender Bevölkerung gestützt (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms

	2020	2021	2022	2023	2024
Weibliche Bevölkerung	42.209.000	42.267.000	42.308.000	42.333.000	42.341.000
5-Jahres-Prävalenz Brustkrebs	316.568	317.003	317.310	317.498	317.558

Früherkennungsprogramme sowie die verbesserten Therapie- und Vorsorgeoptionen, die in den letzten Jahrzehnten eingeführt wurden, haben die Überlebenschancen von Brustkrebspatientinnen insgesamt vergrößert [1, 6]. Vorwiegend im frühen Stadium der Erkrankung gibt es mehr Patientinnen, für die eine Heilung möglich ist [21]. Entsprechend sind die Mortalitätsraten in der letzten Dekade kontinuierlich leicht gesunken (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Altersstandardisierte Mortalitätsraten des Brustkrebses (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland [66]

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Mortalitätsrate Brustkrebs	25,5	24,3	24,6	24,0	24,0	24,5	23,9	23,6	23,0	23,0	23,4

Durch die Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant kann das Überleben von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs signifikant verlängert werden, was sich im Folgenden auf die Mortalitätsrate und die Prävalenz auswirken wird.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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 zur Behandlung postmenopausaler Frauen als initiale endokrinbasierte Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie	12.575 – 69.757	11.025 – 61.155

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 endokrinbasierte 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 [67].

Die hier vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie (Anwendungsgebiet A1) oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet B1).

Basierend auf der Zulassungsindikation kann die Zahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Ribociclib anhand der verfügbaren epidemiologischen Daten in Tabelle 3-13 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 (Stadium IIIC), und Stadium IV (metastasiert)
- Anteil der Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem 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 3-13 gibt einen Überblick über die geschätzten Patientenanteile für die spezifischen Charakteristika, welche die Zielpopulation von Ribociclib ausmachen.

Tabelle 3-13: Übersicht über die Patientencharakteristika der Zielpopulation

Charakteristikum	Beschreibung		Anteil der Population
Krankheitsstadium	Inzidente Fälle (De-novo-Erkrankungen)	Lokal fortgeschritten (palliative Behandlung, Stadium III)	3,4 % - 3,6 %
		Metastasiert	6,0 % - 10,3 %
	Progression	Lokal fortgeschritten	1,5 % - 3,0 %
		Metastasiert nach 5 – 15 Jahren	9,5 % - 21,1 %
Rezeptorstatus	HR-positives HER2-negatives Mammakarzinom		54,0 % - 68,0 %
Menopausenstatus	Postmenopause	Patientinnen > 50 Jahre	82,8 %
		operationsbedingte Postmenopause	2,4 %
Endokrine Vorbehandlung	Initiale endokrine Therapie		52,0 %
	Nach vorangegangener endokriner Therapie		40,0 %
GKV	Anteil gesetzlich versicherter Patientinnen		87,6 %

Quellen und Begründungen der in Tabelle 3-13 angegebenen prozentualen Anteile der Population werden im Folgenden im Detail erläutert.

Krankheitsstadium

In den Auswertungen der Krebsregister der Länder Baden-Württemberg (2012/13), Hessen (2013), Schleswig-Holstein (2012-14), Hamburg (2016-17), Sachsen (1995-2013) und des Gemeinsamen Krebsregisters (GKR) (2009-2012) sind die Stadienverteilungen (nach UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen angegeben. Die Werte (Tabelle 3-14) sind trotz leichter Schwankungen in guter Übereinstimmung. Eine entsprechende Verteilung der Stadien wird auch für Gesamtdeutschland angenommen.

Tabelle 3-14: Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen

	Hessen 2013 [15]		Hamburg 2016-17 [14]		Baden-Württemberg 2012/13 [17]		GKR 2009-2012 [68]		Sachsen 1995-2013 [26]		Schleswig-Holstein 2012-14 [18]	
Stadium	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
I	1272	46,1%	1377	40,7%	k.A.	42%	6.334 ^b	47,1%	10.324	36,2%	1.059	45,1%
II	991	35,9%	1250	36,9%	k.A.	37%	4.626	34,4%	11.814	41,4%	804	34,3%
III	332	12,0%	409	12,1%	k.A.	12%	1.681	12,5%	4.214	14,8%	313	13,3%
IV	167	6,0%	350	10,3%	k.A.	8%	807	6,0%	2.166	7,6%	170	7,2%
Insgesamt ^a	2762	100,0%	3386	100,0%	k.A.	100,0%	13.449	100,0%	28.518	100,0%	2.346	100,0%
^a ohne unbekannte Stadien												
^b inklusive UICC Stadium 0 (TisN0M0)												

Alle Patientinnen in Stadium IV haben *per definitionem* bereits Fernmetastasen (siehe Abschnitt 3.2.1) und sind damit Teil der Zielpopulation von Ribociclib. Entsprechend der Daten der Krebsregister Hessen, Hamburg, Baden-Württemberg, Sachsen, Schleswig-Holstein und des GKR befinden sich bei Diagnose zwischen 6,0% und 10,3% der Mammakarzinome bereits im Stadium IV. Daher wird diese Spanne für den Anteil der inzidenten, bereits metastasierten Patientinnen in Deutschland angesetzt.

Die Angaben in Tabelle 3-14 für den Anteil der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs bei Diagnose (Stadium IV) 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 % [69]. Daher könnte die Annahme von 6,0 – 10,3 % für den Anteil der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs bei Diagnose für die Klakulation der Zielpopulation von Ribociclib leicht überschätzt sein.

Patientinnen in Stadium III gehören nur zum Teil zur Zielpopulation von Ribociclib. Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom, bei denen die Erkrankung noch heilbar ist, gehören nicht zur Zielpopulation sondern lediglich Patientinnen in Stadium III, für die keine Indikation für eine Chemotherapie, (sekundäre) Resektion, Strahlentherapie oder Ovariectomie mehr angezeigt ist [70]. 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 und mit einem Anteil von 3,4 – 3,6 % berücksichtigt wird (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Detaillierte Stadienverteilung (UICC) der Brustkrebs-Neuerkrankungen

	Baden-Württemberg [16]		Hessen 2013 [15]	
Stadium	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Stadium I	1491	40,4 %	k.A.	k.A.
Stadium IA	30	0,8 %	1248	45,2 %
Stadium IB	k.A.	k.A.	24	0,9 %
Stadium IIA	1033	28,0 %	687	24,9 %
Stadium IIB	423	11,5 %	304	11,0 %
Stadium IIIA	272	7,4 %	185	6,7 %
Stadium IIIB	80	2,2 %	53	1,9 %
Stadium IIIC	132	3,6 %	94	3,4 %
Stadium IV	226	6,1 %	167	6,0 %
Insgesamt ^a	3687	100,0 %	2762	100,0 %
^a ohne unbekannte Stadien				

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 [20, 71-73]. Aus einer Analyse des Südwestsächsischen Tumorzentrum Zwickau für die Diagnosejahre 2009 bis 2014 geht hervor, dass nach 5 Jahren 9,5 % der Patientinnen mit vorangegangener Vollremission metastasiert sind [26]. 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 2016 geben für Patientinnen nach M0-Diagnose für den Zeitraum 5 bis 15 Jahre eine Spanne von 11,7 bis 21,1 % für Metastasierung an, der jedoch nach eigenen Angaben aufgrund von Untererfassung unterschätzt sein kann [12]. Da die Werte für den 5-Jahreszeitraum vergleichbar sind, wird angenommen, dass diese Werte auf ganz Deutschland übertragbar sind. Folglich wird eine Spanne von 9,5 – 21,1 % angesetzt, die den Anteil der metastasierten Patientinnen realistisch erfasst, aber auch aufgrund der Auswertungen aus lediglich zwei verschiedenen Regionen mit Unsicherheiten behaftet ist.

Für den Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs, die erst im Verlauf die Stadien IIIA, IIIB oder IIIC 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 [74]. 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 [13]. Es wird dementsprechend angenommen, dass insgesamt ca. 1,5 bis 3,0 % der neu erkrankten Brustkrebspatientinnen im Verlauf das Stadium IIIC erlangen.

Rezeptorstatus

In einer Auswertung des Tumorregisters München aus dem Jahr 2019 lag der Anteil der HR-positiven, HER2-negativen Patientinnen bei 68,3 % [25].

In einer Analyse der prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK), wurden Daten von Patientinnen aus 109 ambulanten Zentren und 15 Kliniken in ganz Deutschland ausgewertet. Der Rezeptorstatus war bei 1.395 palliativen Patientinnen dokumentiert. Bei 54,1 % der Patientinnen war der Tumor in dieser Studie sowohl HR-positiv als auch HER2-negativ, was der Zielpopulation von Ribociclib entspricht [75].

Im Vergleich zu einer Auswertung des Tumorregisters München (68,3 %) scheint der im TMK angegebene Anteil von 54,1 % vergleichsweise 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-positiven, HER2-negativen 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-positivem, HER2-negativem 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, lag der Gesamtanteil des HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus bei 58,0 % (Stand 2017, mündliche Kommunikation).

Um eine realistische und belastbare Schätzung vorzunehmen, wird daher der Mittelwert aus den Registern für die weitere Berechnung herangezogen. Dieser liegt bei 61,2 %, was in der Größenordnung der Auswertung des Gesamtkollektivs des Tumorregisters Mammakarzinom mit 58,0 % liegt.

Menopausenstatus

Das mittlere Menopausenalter liegt in Mitteleuropa bei 51 Jahren [76, 77]. Statistisch gesehen findet das Klimakterium zwischen 45 und 65 Jahren statt [76]. 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 3-5).

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 [78]. 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 [79, 80]. Bei etwa 20 % der Patientinnen ohne vollständige Entfernung der Eierstöcke verfrüht sich der Eintritt in die Menopause durch den Eingriff [81]. 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 [78]. 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 3-16).

Tabelle 3-16: 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 [13].

In der bereits unter Rezeptorstatus erwähnten Kohortenstudie des TMK bei palliativen Patientinnen bekamen 52 % der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom 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 [75]. 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

2018 waren 72.781.399 Bundesbürger in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert [82]. Bezieht man das auf einen Bevölkerungsstand von 83.019.213 (Stichtag Dezember 2018) [64], ergibt sich ein Prozentsatz von 87,7 %.

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 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 (38,0 % von der Spanne 20,4 – 38,0 %). Unter Berücksichtigung des Rezeptorstatus von 61,2 % für Patientinnen mit HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom, der Aufteilung nach Menopausenstatus mit 85,2 % postmenopausalen Patientinnen, der Anteils von 52 % für Patientinnen, die eine initiale endokrinbasierte Therapie erhalten und 40,0 % für Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie sowie einem Anteil von 87,7% der Patientinnen, die in der GKV versichert sind, kommt man zu folgendem Schluss:

Die Zielpopulation von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant liegt für die Behandlung postmenopausaler Patientinnen in einem Bereich zwischen 11.068 und 60.856 (6.256 bis 34.397 Patientinnen für die initiale endokrine Therapie und 4.812 bis 26.459 Patientinnen nach vorangegangener endokriner Therapie).

Tabelle 3-17: Anzahl der Patientinnen der Zielpopulation – Zusammenfassende Übersicht

Charakteristikum	Gesamtanteil	Beschreibung		Größe der Population
Grundgesamtheit	100 %	Inzidenz		68.948
		5-Jahresprävalenz		313.514
Krankheitsstadium	38,0 %	Inzidente Fälle (De-novo-Erkrankungen)	Lokal fortgeschritten (Stadium IIIC, 3,4% - 3,6%)	26.212 - 145.400
			Metastasiert (6,0% - 10,0%)	
		Progression	Lokal fortgeschritten (1,5 % - 3 %)	
			Metastasiert nach 5 – 15 Jahren (9,5% - 21,1%)	
Rezeptorstatus	61,2 %	HR-positives HER2-negatives Mammakarzinom		16.037 – 88.959
Menopausenstatus	85,2 %	Postmenopause	Patientinnen > 50 Jahre (82,8 %)	13.669 – 75.823
			operationsbedingte Postmenopause (2,4 %)	
Endokrine Vorthherapie	52,0 %	Initiale endokrine Therapie		7.108 – 39.428
	40,0 %	Nach vorangegangener endokriner Therapie		5.468 - 30.329
GKV	87,6 %	Anteil gesetzlich versicherter Patientinnen	Initiale endokrine Therapie	6.231 - 34.566
			Nach vorangegangener endokriner Therapie	4.793 - 26.589
			Gesamt	11.025 - 61.155

Die vom G-BA im Rahmen der Bewertung von Palbociclib bestimmte Zielpopulationen von 12.490 – 60.530 postmenopausalen Patientinnen [83] entsprechen den von Novartis ermittelten Spannen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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 Fulvestrant	Postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie (Anwendungsgebiet A1) oder nach vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet B1)	Beträchtlich	11.025 - 61.155

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 11.025 - 61.155 postmenopausale Patientinnen, die für eine Behandlung mit Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant infrage kommen (6.231 bis 34.566 als initiale endokrinbasierte Therapie und 4.793 bis 26.589 nach vorangegangener endokriner Therapie), geschätzt. Diese Schätzung stimmt mit der vom G-BA ermittelten GKV-Zielpopulation von 12.490 - 60.530 postmenopausalen Patientinnen gut überein [83].

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

- Leitlinien und gleichwertige Empfehlungen [6, 13, 37, 40-43]
- 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. 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 07.01.2020 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 [2] sowie die Datenbank des Zentrum für Krebsregisterdaten [60, 61, 63]
2. Einteilung der Stadien, Rezeptorstatus und Therapielinien: verschiedene Tumorregister [14-18, 25, 26, 75] und S3 Leitlinie [13]
3. Menopausenstatus: Robert-Koch-Institut [2] und Fachliteratur [76-81]
4. Mitgliederanzahlen der GKV-Versicherten 2018 des Bundesministerium für Gesundheit [82].

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. Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttrop N, Zeitz M (Hrsg.). Harrisons Innere Medizin. 18: ABW Wissenschaftsverlag; 2012. S. 807-17.
2. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 24.04.2020.
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle (absolut, Sterbeziffer, Ränge, Anteile) für die 10/20/50/100 häufigsten Todesursachen (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, ICD-10. 2019. Adresse: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=77657358&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=77657381. Aufgerufen am: 24.02.2020.
4. Regierer AC, Possinger K. Mammakarzinom. In: Possinger K, Regierer AC, Eucker J (Hrsg.). Facharzt Hämatologie Onkologie. München: Elsevier; 2012. S. 723-62.
5. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) Inzidenz und Mortalität. 2020. Adresse: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.

6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. 2018. Adresse: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
7. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. 2019. Adresse: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
8. Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer Cell*. 2004;5(3):207-13.
9. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiologic Technology*. 2017;88(5):519M-39M.
10. Wang H, Zhang C, Zhang J, Kong L, Zhu H, Yu J. The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(16):26368-79.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 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). 2017. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2938/2017-04-20_DMP-A-RL_Ergaenzung-Anlage-3-DMP-Brustkrebs-4-Doku-Brustkrebs_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
12. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen): Survival. 2020. Adresse: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.2, 2019). 2019. Adresse: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
14. Hamburgisches Krebsregister. Hamburgisches Krebsregister: Jahresbericht 2018. 2019. Adresse: <https://www.hamburg.de/contentblob/10723818/449d4b157dabffaa53a94bfc37d25db2/data/klinische-krebsregistrierung-jahresbericht-2018.pdf>. Aufgerufen am: 24.02.2020.
15. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. 2017. Adresse: https://soziales.hessen.de/sites/default/files/media/hsm/web_krebsbericht_2017_final.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
16. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2009. 2012. Adresse: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.

17. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Kurzbericht für die Jahre 2012 /2013. 2017. Adresse: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2012_2013.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
18. Institut für Krebspidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. Band 11. 2017. Adresse: <https://www.krebsregister-sh.de/download/1792/>. Aufgerufen am: 18.10.2019.
19. Beck JT. Potential role for mammalian target of rapamycin inhibitors as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2015;8:3629-38.
20. Kaklamani VG. Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(8):922-30.
21. van den Hurk CJG, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JWW, Nortier JWR, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;128(3):795-805.
22. Wallwiener M, Simoes E, Sokolov AN, Brucker SY, Fasching PA, Graf J. Health-related Quality of Life in Metastatic and Adjuvant Breast Cancer Patients. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2016;76(10):1065-73.
23. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen zum Mammakarzinom (C50): Überleben ab Metastasierung. 2017. Adresse: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__07_20170724_abmet.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
24. Winer EP. Optimizing endocrine therapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(8):1609-10.
25. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild. 2019. Adresse: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__02_20190613_krank.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
26. Tumorzentrum Chemnitz-Zwickau. Mammakarzinom (C50). 2019. Adresse: http://tumorzentrum-zwickau.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c50_c-z.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
27. Prat A, Adamo B, Cheang MCU, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):123-33.
28. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(8):1736-47.

29. Molnar IA, Molnar BA, Vizkeleti L, Fekete K, Tamas J, Deak P, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Archiv.* 2017;470(3):275-83.
30. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. 2016. Adresse: https://nanopdf.com/download/rezidivwahrscheinlichkeit-und-berleben-in-abhngigkeit-von_pdf. Aufgerufen am: 18.12.2019.
31. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer.* 2015;121(1):8-16.
32. Wu Q, Li J, Sun S, Zhu S, Chen C, Wu J, et al. Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget.* 2017;8(2):2361-71.
33. Regierer AC, Possinger K. Prognostische Faktoren bei Primärdiagnose eines Mammakarzinoms. 2005. Adresse: <http://www.onkodin.de/e2/e32345/e32557/>. Aufgerufen am: 18.12.2019.
34. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Research.* 2009;29(5):1557-62.
35. Macfarlane R, Seal M, Speers C, Woods R, Masoudi H, Aparicio S, et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *Oncologist.* 2012;17(2):172-8.
36. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast Cancer Research.* 2010;12(6):R92.
37. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2017;28(1):16-33.
38. Novartis Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021677>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2018-B-120. 2018 [Vertraulich].
40. National Institute for Health Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2018. Adresse: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81/resources/advanced-breast-cancer-diagnosis-and-treatment-pdf-975683850181>. Aufgerufen am: 24.02.2020.
41. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer:

- American Society of Clinical Oncology Guideline. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(25):3069-103.
42. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; Kommission Mamma (Hrsg). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2019. Adresse: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/2019/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
 43. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Breast Cancer; Version 2.2020. 2020. Adresse: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
 44. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. SpringerPlus. 2014;3:535.
 45. iOMEDICO Tumorregister Mammakarzinom TMK. Sonderauswertung 2017: Gesamtüberleben, Anzahl Behandlungslinien, Behandlungsdauer pro Linie. 2017 [Vertraulich].
 46. Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD, Mathias SD. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2013;142(3):603-9.
 47. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. Cancer. 2005;104(8):1742-50.
 48. Normanno N, Di Maio M, Maio E, Luca A, Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. Endocrine-Related Cancer. 2005;12(4):721-47.
 49. Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. Oncogene. 2010;29(28):4018-32.
 50. Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. Nature reviews. Cancer. 2002;2(2):101-12.
 51. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. Cancer Treatment Reviews. 2013;39(5):457-65.
 52. O'Sullivan CC. Overcoming Endocrine Resistance in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer-The Emerging Role of CDK4/6 Inhibitors. International Journal of Cancer and Clinical Research. 2015;2(4).
 53. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of action, Clinical Activity, and Safety Profiles. Current Cancer Drug Targets. 2017;17(7):637-49.

54. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008;108(3):307-17.
55. Novartis Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Afinitor. Stand der Information: April 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011942>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
56. Johnson N, Shapiro GI. Cyclin-dependent kinases (cdks) and the DNA damage response: rationale for cdk inhibitor-chemotherapy combinations as an anticancer strategy for solid tumors. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2010;14(11):1199-212.
57. Shapiro GI. Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(11):1770-83.
58. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit - Berichtsjahr 2016. 2016. Adresse: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2016.html?view=main%5BPrint%5D>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
59. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. Aufgerufen am: 09.01.2020.
60. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland, gesamt. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. Aufgerufen am: 09.01.2020.
61. Zentrum für Krebsregisterdaten. Prävalenz Brustdrüse (C50), Fallzahlen in Deutschland 2014, gesamt. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. Aufgerufen am: 09.01.2020.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Brustdrüse (C50), Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland nach Altersgruppen. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. Aufgerufen am: 09.01.2020.
63. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz, Rohe Rate des Brustkrebses (C50) pro 100000 Einwohner bei Frauen in Deutschland. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. Aufgerufen am: 09.01.2020.
64. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2019. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 09.10.2019.

65. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Prävalenz, Rohe Rate des Brustkrebses (C50) pro 100000 Einwohner bei Frauen in Deutschland. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. Aufgerufen am: 09.01.2020.
66. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Mortalität, altersstandardisierte Rate des Brustkrebses (ICD-10 C50) pro 100000 Einwohner bei Frauen in Deutschland. 2019. Adresse: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html. Aufgerufen am: 09.01.2020.
67. EU Kommission. Kisqali EPAR Product Information Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel Kisqali. 2018. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
68. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin; Brandenburg; Mecklenburg-Vorpommern; Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Hrsg.). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht. 2015. Adresse: https://www.berlin.de/gkr/_assets/jahresbericht-2009-2012.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
69. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. 2016. Adresse: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__18_20160301_subtypenM1Poster.pdf. Aufgerufen am: 18.12.2019.
70. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 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 – Ribociclib. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3253/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
71. Brufsky AM. Delaying Chemotherapy in the Treatment of Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer. *Clinical Medicine Insights Oncology*. 2015;9:137-47.
72. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2005;10 Suppl 3:20-9.
73. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011;9:46.
74. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Lokoregionäres Rezidiv Teil II. 2019. Adresse: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f__05_20190613_rezi2.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.

75. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2017;34:122-30.
76. Krüssel JS. Klimakterium und Postmenopause. 2008. Adresse: https://www.uniklinik-duesseldorf.de/fileadmin/Fuer-Patienten-und-Besucher/Kliniken-Zentren-Institute/Kliniken/Klinik_fuer_Frauenheilkunde_und_Geburtshilfe/Unsere_Zentren/unikid/unsere_angebote/Standard/vorlesung_klimakterium_und_postmenopause.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
77. Eberle C. Gynäkologische Endokrinologie. In: Gätje R (Hrsg.). *Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2., aktualisierte Aufl. 2015.
78. Prütz F, Knopf H, Lippe E, Scheidt-Nave C, Starker A, Fuchs J. Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):716-22.
79. Kadakia KC, Henry NL. Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Women with Breast Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2015;13(10):663-72.
80. Smith IE, Dowsett M, Yap Y-S, Walsh G, Lonning PE, Santen RJ, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(16):2444-7.
81. Farquhar CM, Sadler L, Harvey SA, Stewart AW. The association of hysterectomy and menopause: a prospective cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005;112(7):956-62.
82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2018. 2019. Adresse: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2018.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Palbociclib. 2017. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.

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 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-19: 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 <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 <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 endokrinbasierte Therapie				
Anastrozol <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Letrozol <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Fulvestrant <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
Tamoxifen <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie – nach vorangegangener endokriner Therapie				
Anastrozol <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem,	1x täglich 1 Filmtablette	365	1

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)
	HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	(kontinuierlich)		
Letrozol <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Exemestan <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
Fulvestrant <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
Tamoxifen <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365	1
Everolimus <i>Tabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-19 sind die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant [1] sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien Fulvestrant [2], Letrozol [3], Anastrozol [4], Tamoxifen [5], Exemestan [6] und Everolimus in

Kombination mit Exemestan [7] dargestellt. Für detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt 3.1. Die Angaben beziehen sich auf die Empfehlung für die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen. Der Behandlungsmodus wurde sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel Ribociclib als auch bei den Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie der jeweiligen Fachinformation entnommen [1-7].

Bei allen dargestellten Therapieoptionen wird rechnerisch von einer Dauertherapie ausgegangen. Für keines der gelisteten Arzneimittel ist eine maximale Therapiedauer in der Fachinformation [1-7], 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 angepasst 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 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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 <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 <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 endokrinbasierte Therapie			
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit	1x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>Filmtabletten</i>	HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1 Filmtablette (kontinuierlich)	
Letrozol <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Fulvestrant <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
Tamoxifen <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie – nach vorangegangener endokriner Therapie			
Anastrozol <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
<i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Exemestan <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Tablette (kontinuierlich)	365
Fulvestrant <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
Tamoxifen <i>Filmtabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	1x täglich 1 Filmtablette (kontinuierlich)	365
Everolimus	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem	1x täglich 1 Tablette	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Tabletten	vem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	(kontinuierlich)	
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. 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.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-21: 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 <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 <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal	13	500 mg (2 Fertigspritzen à	6.500 mg 361,1 DDD

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)
	fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		250 mg)	DDD: 18 mg P
Zweckmäßige Vergleichstherapie – initiale endokrinbasierte Therapie				
Anastrozol <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 <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 <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	13	500 mg (2 Fertigspritzen à 250 mg)	6.500 mg 361,1 DDD DDD: 18 mg P
Tamoxifen <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
Zweckmäßige Vergleichstherapie – nach vorangegangener endokriner Therapie				
Anastrozol <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 <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 <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
Fulvestrant <i>Fertigspritze</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-	13	500 mg (2 Fertigspritzen à	6.500 mg 361,1 DDD

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)
	negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		250 mg)	DDD: 18 mg P
Tamoxifen <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
Everolimus <i>Tabletten</i>	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Jeweils 365	1x täglich 10 mg	3.650 mg 365 DDD DDD: 10 mg O
Abkürzungen: DDD, defined daily dose; mg, Milligramm; O, oral; P, parenteral				
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.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren auf den Dosierungsangaben in der jeweiligen Fachinformation [1-7] der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und Patientin (Tabelle 3-20).

Es werden im Folgenden zusätzlich definierte Tagesdosen (engl. Defined Daily Doses, kurz: DDD) gemäß der amtlichen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klassifikation mit DDD-Angaben für Deutschland aufgeführt [8]. 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 zwin-

gend mit der tatsächlich im Einzelfall verordneten Tagesdosis (Prescribed Daily Dose, PDD) eines Arzneimittels übereinstimmen muss.

Ribociclib

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. 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 sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer angewendet werden. Der Aromatasehemmer wird kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus 1x täglich eingenommen.

Fulvestrant

Die Behandlung mit Fulvestrant 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]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch von 6.500 mg in 13 Injektionen.

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

Anastrozol

Die Behandlung mit Anastrozol erfolgt laut Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette à 1 mg [4]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 365 mg bzw. 365 Filmtabletten.

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

Letrozol

Die Behandlung mit Letrozol erfolgt laut Fachinformation mit 1x täglich 2,5 mg Letrozol an den Tagen 1 bis 28 eines sich wiederholenden 28 Tage-Zyklus [3]. 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. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 912,5 mg / 2,5 mg).

Tamoxifen

Die Fachinformation Tamoxifen gibt eine Dosierungsspanne von 1x täglich 20 bis 40 mg Tamoxifen pro Tag vor [5]. 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. Daraus resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 (= 7.300 mg / 20 mg) bis 730 DDD (= 14.600 mg / 20 mg).

Exemestan

Die empfohlene Dosierung für Exemestan wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Exemestan) angegeben [6]. 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. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 9.125 mg / 25 mg).

Everolimus

Die empfohlene Dosierung für Everolimus wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Tablette (entsprechend 10 mg Everolimus) angegeben [7]. 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. Es resultiert ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patientin in Höhe von 365 DDD (= 3.650 mg / 10 mg).

Die empfohlene Dosierung für Exemestan wird in der Fachinformation mit 1x täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Exemestan) angegeben [6]. 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. 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 3-22 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 3-22: 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	PZN 12673201, Packung mit 3 x 63 Filmtabletten à 200 mg AVP: 7.270,15 €	6.856,46 € [1,77 €; 411,92 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. mögliche Kombinationspartner		
Anastrozol	PZN: 08401141, Packung mit 120 Filmtabletten à 1 mg Festbetrag: 89,06 €	81,12 € [1,77 €; 6,17 €]
Letrozol	PZN: 08460439, Packung mit 120 Filmtabletten à 2,5 mg Festbetrag: 83,20	75,72 € [1,77 €; 5,71 €]
Exemestan	PZN: 08891116, Packung mit 120 Filmtabletten à 25 mg Festbetrag: 150,29 €	137,51 € [1,77 €; 11,01 €]
Fulvestrant	PZN: 11189940, Packung mit 6 Fertigspritzen à 250 mg AVP: 2.351,89 €	2.237,80 € [1,77 €; 112,32 €]
Tamoxifen	PZN: 03570956, Packung mit 100 Filmtabletten à 20 mg Festbetrag: 22,19 €	19,54 € [1,77 €, 0,88 €]

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
	PZN: 03103195, Packung mit 100 Filmtabletten à 40 mg Festbetrag: 34,14 €	30,54 € [1,77 €, 1,83 €]
Everolimus	PZN: 03300346, Packung mit 90 Tabletten à 10 mg AVP: 12.348,30 €	10.742,10 € [1,77 €; 1.604,43 €]
Abkürzungen: AVP, Apothekenverkaufspreis; FB, Festbetrag; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; mg, Milligramm; ml, Milliliter Stand Lauer-Steuer: 18.02.2020		

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

Die Angaben in Tabelle 3-22 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreis der jeweiligen Packung. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6% für nicht 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 HEXAL® in der 20 mg-Formulierung.

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

Ribociclib

Der Apothekenabgabepreis von Ribociclib bei einer Packungsgröße von 3 x 63 Filmtabletten und einer Wirkstärke von 200 mg pro Filmtablette beträgt 7.270,15 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (411,92 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 6.856,46 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Fulvestrant

Der Apothekenabgabepreis von Fulvestrant bei einer Packungsgröße von 6 Injektionslösungen und einer Wirkstärke von 250 mg pro Injektionslösung beträgt 2.351,89 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (112,32 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 2.237,80 Euro zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Anastrozol

Der Festbetrag von Anastrozol beträgt für die Packung mit 120 Filmtabletten 89,06 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 81,12 Euro.

Letrozol

Der Festbetrag von Letrozol beläuft sich für die Packung mit 120 Filmtabletten auf 83,20 Euro. Nach Subtraktion des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (5,71 Euro) und des Apothekenzuschlages (1,77 Euro) ergeben sich 75,72 Euro zu Lasten der GKV.

Tamoxifen

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

Der Festbetrag der Packung für 20 mg Tamoxifen (100 Filmtabletten) beträgt 22,19 Euro und für die 40 mg Tamoxifen (100 Filmtabletten) entsprechend 34,14 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 19,54 Euro bzw. 30,54 Euro.

Exemestan

Der Festbetrag von Exemestan HEXAL® beträgt für die Packungen mit 120 Filmtabletten à 25 mg 150,29 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 137,51 Euro.

Everolimus

Der Apothekenabgabepreis von Everolimus bei einer Packungsgröße von 90 Tabletten und einer Wirkstärke von 10 mg pro Tablette beträgt 12.348,30 Euro.

Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V (1.604,43 Euro) und Abs. 1a (1,77 Euro) ergeben sich 10.742,10 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: 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	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	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – initiale endokrinbasierte Therapie				
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Letrozol		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Fulvestrant		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Tamoxifen		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, GGT, Bilirubin)	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride	4 (1x pro Quartal)	4 (1x pro Quartal)

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
Zweckmäßige Vergleichstherapie – nach vorangegangener endokriner Therapie				
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Letrozol		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Exemestan		25-Hydroxy-Vitamin-D-Blutspiegel	1	1
Fulvestrant		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0
Tamoxifen		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)
Everolimus		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)
Abkürzungen: HR, Hormonrezeptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HDL, High-Density-Lipoprotein; LDL, Low-Density-Lipoprotein; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; GGT, Gamma-Glutamyl-Transferase; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 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.

Ribociclib

Die Fachinformation von Ribociclib 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 GOP 32122 und 32123) anzusetzen.

Neben dem Blutbildbestimmungen beschreibt die Fachinformation Leberfunktionstests, die vor der Behandlung mit Ribociclib 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 [9].

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

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.

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

Fulvestrant

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].

Anastrozol

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 [4].

Letrozol

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 [3]. 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. Diese Leistungen werden an dieser Stelle nicht als regelhafte Unterschiede aufgeführt.

Tamoxifen

Während der Behandlung mit Tamoxifen sollte das Blutbild, das Serumkalzium sowie die Leberfunktion laut Fachinformation regelmäßig kontrolliert werden. Außerdem kann eine regelmäßige Kontrolle der Triglyceride sinnvoll sein [5]. 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 [9]. 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.

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

Exemestan

Vergleichbar mit Anastrozol und Letrozol kann die Behandlung mit Exemestan eine ausgeprägte Östrogensenkung verursachen. Folglich sollte gemäß Fachinformation insbesondere bei Patientinnen mit Osteoporose oder erhöhtem Osteoporoserisiko eine Knochendichtemessung erfolgen [6]. 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. Dementsprechend wird die GOP 32413 „Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay zur Untersuchung auf 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Vitamin D)“ zum Ansatz gebracht [9]. Alle weiteren in der Fachinformation benannten Vorsichtsmaßnahmen sind ebenfalls nicht als zusätzliche GKV-Leistungen zu werten.

Everolimus

Während der Behandlung mit Everolimus soll laut Fachinformation eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion, der Serumglukose und –lipide, sowie des Blutbilds erfolgen [7].

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 [9].

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 [1-7].

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, als auch Patientinnen, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden zum Zeitpunkt des Therapiebeginns bereits getestet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: 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 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
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)	8,66 €
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 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten der ärztlichen Leistungen gemäß EBM wurden im Januar 2020 der Online-Version des EBM-Katalogs (4. Quartal 2019) entnommen [9].

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.

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

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.

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.

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.

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.

Elektrokardiographische Untersuchung

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

Quantitative Bestimmung von Vitamin D

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

Quantitative Untersuchung auf Triglyceride

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

Orientierende Untersuchung

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

Geben Sie in Tabelle 3-25 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 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (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 3-25: 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	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus	8,80 €	97.017 € - 538.164 €
		Zuschlag auf GOP 32122	3,20 €	35.279 € - 195.696 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	2,00 €	22.049 € - 122.310 €
		GPT	2,00 €	22.049 € - 122.310 €
		Gamma-GT	2,00 €	22.049 € - 122.310 €
		Bilirubin gesamt	2,00 €	22.049 € - 122.310 €
		Elektrokardiographische Untersuchung		
		EKG	25,56 €	286.421 € - 1.588.808 €
		Serumelektrolyte		
		Kalium	1,50 €	16.537 € - 91.733 €
		Calcium	1,50 €	16.537 € - 91.733 €
		Phosphor	2,40 €	26.459 € - 146.772 €
		Magnesium	8,40 €	92.607 € - 513.702 €
		Gesamt	59,36 €	659.055 € - 3.655.849 €
In Kombination mit Fulvestrant				
Fulvestrant	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Ribociclib in Kombination Fulvestrant		Gesamt	59,78 €	659.055 € - 3.655.849 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – initiale endokrinbasierte Therapie				
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Letrozol			0 €	0 €
Fulvestrant			0 €	0 €

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
Tamoxifen	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus	4,40 €	48.509 € - 269.082 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €	17.639 € - 97.848 €
		Quantitative Untersuchung auf Calcium		
		Calcium	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		GPT	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Gamma-GT	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Bilirubin gesamt	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride		
		Triglyceride	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Gesamt	12,00 €	132.296 € - 733.861 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – nach vorangegangener endokriner Therapie				
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Letrozol			0 €	0 €
Exemestan		Vitamin D	18,40 €	202.854 € - 1.125.253 €
Fulvestrant		Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0 €	0 €
Tamoxifen	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus	4,40 €	48.509 € - 269.082 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €	17.639 € - 97.848 €
		Quantitative Untersuchung auf Calcium		
		Calcium	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Leberfunktionstests		
		GOT	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		GPT	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Gamma-GT	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Bilirubin gesamt	1,00 €	11.025 € - 61.155 €

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
		Quantitative Bestimmung der Triglyceride		
		Triglyceride	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Gesamt	12,00 €	132.296 € - 733.861 €
Everolimus + Exemestan	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Vollständiges Blutbild		
		Vollständiger Blutstatus	4,40 €	48.509 € - 269.082 €
		Zuschlag auf GOP 32122	1,60 €	17.639 € - 97.848 €
		Nierenfunktionstests		
		Kreatinin oder Harnstoff oder Blut im Urin	1,00 € – 2,00 €	11.025 € - 122.310 €
		Quantitative Bestimmung der Serumglukose		
		Glukose	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Quantitative Bestimmung der Serumlipide		
		Gesamtcholesterin	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		HDL-Cholesterin	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		LDL-Cholesterin	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Triglyceride	1,00 €	11.025 € - 61.155 €
		Quantitative Bestimmung von Vitamin D		
		Vitamin D	18,40 €	202.854 € - 1.125.253 €
		Gesamt	30,40 - 31,40 €	335.150 € - 1.920.269 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) 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 3-26: 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	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	29.771,11 €	328.216.733 € - 1.820.653.653 €
Fulvestrant		9.697,13 €	106.907.730 € - 593.028.718 €
Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant		39.468,24 €	435.124.462 € - 2.413.682.371 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – initiale endokrinbasierte Therapie			
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	246,74 €	2.720.208 € - 15.089.285 €
Letrozol		230,32 €	2.539.244 € - 14.085.463 €
Fulvestrant		9.697,13 €	106.907.730 € - 593.028.718 €
Tamoxifen		83,32 € - 123,48 €	918.524,17 € - 7.551.604,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – nach vorangegangener endokriner Therapie			
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	246,74 €	2.720.208 € - 15.089.285 €
Letrozol		230,32 €	2.539.244 € - 14.085.463 €
Exemestan		436,65 €	4.813.910 € - 26.703.277 €
Fulvestrant		9.697,13 €	106.907.730 € - 593.028.718 €
Tamoxifen		83,32 € - 123,48 €	918.524,17 € - 7.551.604,10 €
Everolimus		43.577,18 € - 43.578,18 €	480.424.221 € - 2.665.026.180 €
Everolimus + Exemestan		Gesamt: 44.013,83 € - 44.014,83 €	Gesamt: 485.238.131 € - 2.691.729.457 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die Angaben in Tabelle 3-26 ergeben sich aus der Zusammenführung der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 und der Größe der Zielpopulation von 11.025 – 61.155

postmenopausalen Patientinnen (siehe 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.

Therapie der Wahl bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom ist die endokrinbasierte Therapie. Eine Chemotherapie mit palliativer Zielsetzung ist nur bei einer vitalen Bedrohung oder Bedrohung von Organfunktionen durch die Metastasierung empfohlen bzw. wenn alle endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sind [10-13]. Als endokrine Therapie können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen, Fulvestrant) eingesetzt werden.

Allerdings ist eine *de novo* Resistenz auf die endokrine Erstlinientherapie nicht selten; zudem entwickelt die Mehrheit der Patientinnen mit metastasiertem HR-positivem Brustkrebs im Therapieverlauf eine endokrine Resistenz [14-16]. Ursächlich ist oft die Aktivierung von Cyclin D1 und damit eine Stimulierung der Tumorzellproliferation [17, 18]. Mit den CDK4/6-Inhibitoren, die durch selektive Hemmung von CDK4 und 6 zum Zellzyklus-Arrest führen, kann diese Resistenz durchbrochen werden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Wirksamkeit der endokrinen Therapie durch die Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinientherapie signifikant verbessert werden kann [19, 20]. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie dem Erhalt der Lebensqualität haben daher zur Aufnahme dieser neuen Substanzklasse in nationale und internationale Leitlinien geführt und die Therapielandschaft im Anwendungsgebiet nachhaltig verändert [10-13].

Eine Auswertung des PRAEGNANT-Brustkrebsregisters verdeutlicht die Veränderung der eingesetzten Therapieoptionen bei der Behandlung von Frauen mit mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in den vergangenen 5 Jahren [21].

Vor Einführung der CDK4/6-Inhibitoren erhielt der Großteil der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Jahr 2015 entweder eine endokrine Monotherapie (55%) oder eine Chemotherapie (40%) als initiale Behandlung.

Seit Zulassung der CDK4/6-Inhibitoren im November 2016 wurden im Folgejahr bereits 44% der Frauen initial mit CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie (Aromatasehemmer oder Fulvestrant) behandelt. Im Jahr 2018 stieg der Anteil weiter auf 64%.

Entsprechend hat sich in diesem Zeitraum der Anteil der Frauen, die eine Chemotherapie oder eine endokrine Monotherapie erhalten haben deutlich reduziert. Der Anteil der Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, reduzierte sich von 40 % im Jahr 2015 auf 25% im Jahr 2018. Noch stärker ging der Anteil der Frauen zurück, die eine endokrine Monotherapie erhalten haben. Dieser reduzierte sich von 55% im Jahr 2015 auf knapp 10% im Jahr 2018 [21].

Eine ähnliche Veränderung zeichnet sich in der Versorgung von Patienten nach vorangegangener endokriner Therapie ab. Während 2015 mehr als die Hälfte der Patientinnen (53%) nach Progress eine weitere endokrine Monotherapie erhielten, kam 2018 bereits bei 42% der Patientinnen zusätzlich ein CDK4/6-Inhibitor zum Einsatz. Der Anteil der Patienten, die eine weitere endokrine Monotherapie erhielten, ging auf 15% zurück [21].

Es ist davon auszugehen, dass die endokrinbasierte Kombinationstherapie mit CDK4/6-Inhibitoren aufgrund der in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesenen signifikant besseren Wirksamkeit die endokrine Monotherapie ersetzen und sich als neuer Therapiestandard im Anwendungsgebiet etablieren wird.

Die Kombinationstherapie von Ribociclib mit Fulvestrant hat eine dem bisherigen Therapiestandard (endokrine Monotherapie) deutlich überlegene Wirksamkeit (siehe Modul 4). Deshalb ist davon auszugehen, dass Ribociclib bei nahezu alle Patientinnen der Zielpopulation zumindest in Erwägung gezogen wird. Kontraindikation für die Anwendung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant ist die Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder gegen einen der sonstigen Bestandteile der Arzneimittel [1-7]. 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.

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 in Abschnitt 3.3.5 angegeben, sind in dem gleichen Ausmaß überschätzt, wie die Größe der zu versorgenden Patientenpopulation überschätzt ist.

Die Entwicklung der Versorgungsanteile für die CDK4/6 Inhibitoren Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht abschließend eingeschätzt werden. 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 2020).
- Die Kosten für Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen den aktuellen Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 18.02.2020.
- 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 2019, Stand 11.12.2019).

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Novartis Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021677>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
2. AstraZeneca GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Faslodex® 250 mg Injektionslösung. Stand der Information: November 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008300>. Aufgerufen am: 09.01.2020.
3. Novartis Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Femara® 2,5 mg. Stand der Information: August 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000898>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
4. AstraZeneca GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Arimidex® 1 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004706>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
5. AstraZeneca GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Nolvadex® 20 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2015. 2015. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001493>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
6. Pfizer Pharma P. F. E. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Aromasin®. Stand der Information: August 2018. 2018. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001100>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
7. Novartis Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Afinitor®. Stand der Information: April 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011942>. Aufgerufen am: 14.11.2019.
8. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. 2020. Adresse: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>. Aufgerufen am: 09.01.2020.
9. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg); Berlin 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2019. 2019. Adresse: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2019.pdf. Aufgerufen am: 12.01.2020.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.2, 2019). 2019. Adresse: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.

11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie; Kommission Mamma (Hrsg). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2019. Adresse: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/2019/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
12. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(1):16-33.
13. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(25):3069-103.
14. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Res Treat*. 2008;108(3):307-17.
15. Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British Journal of Cancer*. 1996;74(8):1227-36.
16. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2005;12(4):721-47.
17. Brufsky AM, Dickler MN. Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. *Oncologist*. 2018;23(5):528-39.
18. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annual Review of Medicine*. 2011;62:233-47.
19. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(7):1541-7.
20. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(18):1738-48.
21. Schneeweiss A, Ettl J, Lüftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA, et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer — data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *The Breast*. 2020; ahead of print.

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 entnommen [1].

Hinweis: Nach Kenntnisnahme über einen Fallbericht [2] zum Auftreten einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) infolge einer Ribociclib-Behandlung wurde eine erneute Prüfung der klinischen Daten von Ribociclib durchgeführt, um das Risiko schwerer Hautreaktionen zu bewerten. Diese Prüfung umfasste Daten aus den randomisierten Studien A2301, F2301 sowie E2301 sowie Daten aus der Sicherheitsdatenbank des pharmazeutischen Unternehmens. In Summe wurden 9 Fälle mit SMQ "schwere kutane Nebenwirkung" im Ribociclib-Arm identifiziert, von denen alle als Grad 1 oder 2 eingestuft wurde und keiner das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder die toxische epidermale Nekrolyse betraf. In der Sicherheitsdatenbank von Novartis (ARGUS) wurden 12 Fälle identifiziert, einschließlich des publizierten Falls. Alle Fälle waren schwerwiegend, mit 4 Fällen von SJS und insgesamt 1 Fall von TEN.

Die Auswertung der 4 Fälle von SJS anhand des ALDEN-Algorithmus (ALDEN, algorithm of drug causality for epidermal necrolysis) [3] zeigte einen sehr unwahrscheinlichen oder fraglichen Zusammenhang mit Ribociclib.

Der Fall von TEN [2] zeigt hingegen, dass auf Basis des ALDEN-Algorithmus ein Zusammenhang mit Ribociclib möglich bzw. wahrscheinlich ist.

Aufgrund dessen wurden auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmens die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation aktualisiert, um die toxische epidermale Nekrolyse als neue unerwünschte Arzneimittelwirkung mit unbekannter Häufigkeit hinzuzufügen und einen entsprechenden Warnhinweis aufzunehmen. Das CHMP hat diesem Antrag am 13. Februar 2020 zugestimmt [4, 5]. Die vom CHMP genehmigten aktuellen Texte der SmPC und der Packungsbeilage in englischer Sprache sind beigelegt [6]. Die aktualisierten deutschen Texte der Fach- und Gebrauchsinformation befinden sich derzeit in der behördlichen Überprüfung und werden dem G-BA nachgereicht, sobald diese vorliegen.

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***Dosierung***

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.

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.

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.

Dosisanpassungen

Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali erforderlich machen. Ist eine Dosisreduktion erforderlich, werden hierfür in Tabelle 3-27 Richtwerte empfohlen.

Tabelle 3-27: Empfohlene Richtwerte zur Dosisanpassung

	Kisqali	
	Dosis	Anzahl an 200 mg Tabletten
Anfangsdosis	600 mg/Tag	3
Erste Dosisverringering	400 mg/Tag	2
Zweite Dosisverringering	200 mg*/Tag	1
* Sollte eine weitere Dosisreduktion auf unter 200 mg/Tag erforderlich sein, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden.		

Die Tabelle 3-28, Tabelle 3-29, Tabelle 3-30 und Tabelle 3-31 beinhalten Empfehlungen zur Unterbrechung und Verringerung der Dosis oder Beendigung der Behandlung mit Kisqali zum Management spezieller Nebenwirkungen. Der Behandlungsplan für die einzelnen Patientinnen sollte sich auf die klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt und auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung stützen.

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich.

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests (LFTs) durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen erneut LFTs durchgeführt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichungen des Grades ≥ 2 wird eine häufigere Kontrolle empfohlen.

Werden Neutropenien oder Transaminase-Anstiege beobachtet, muss in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkungen die Behandlung mit Kisqali möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Dosisanpassungen sollten wie in Tabelle 3-30 und Tabelle 3-29 angegeben vorgenommen werden.

Tabelle 3-28: Dosisanpassung und Management – Neutropenie

	Grad 1 oder 2* (ANC 1.000/mm ³ bis ≤ UNG)	Grad 3* (ANC 500 bis < 1.000/mm ³)	Febrile Neutropenie** Grad 3*	Grad 4* (ANC < 500/mm ³)
Neutropenie	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 auf ≤ Grad 2, dann 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.	Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern.
* Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** Neutropenie Grad 3 mit einmaliger Körpertemperatur von > 38,3 °C (oder über 38 °C für mehr als eine Stunde und/oder eine gleichzeitige Infektion) Abkürzungen: ANC, Absolute Neutrophilenzahl; UNG, Untere Normgrenze.				

Tabelle 3-29: Dosisanpassung und Management – Hepatobiliäre Toxizität

	Grad 1* (> ONG – 3 × ONG)	Grad 2* (> 3 bis 5 × ONG)	Grad 3* (> 5 bis 20 × ONG)	Grad 4* (> 20 × ONG)
Erhöhung von AST und/oder ALT im Vergleich zum Ausgangswert**, ohne Anstieg des Gesamtbilirubins aufmehr als 2 × ONG	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.		
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 × ONG und von Gesamtbilirubin auf > 2 × ONG auftritt, ist Kisqali abzusetzen.			
* Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** Ausgangswert = Wert vor Behandlungsbeginn Abkürzungen: ALT, Alanin-Aminotransferase; AST, Aspartat-Aminotransferase; ONG, Obere Normgrenze.				

Vor Beginn der Behandlung mit Kisqali sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen 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 3-30 und Tabelle 3-31 angegeben vorgenommen werden.

Tabelle 3-30: Dosisanpassung und Management – QT-Verlängerung

Beobachtung	Maßnahme
EKG mit QTcF > 480 ms	1. Die Dosis sollte unterbrochen werden 2. Verbessert sich die QTcF-Verlängerung auf < 481 ms, die Behandlung auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. 3. Steigt die QTcF erneut auf ≥ 481 ms, die Dosis aussetzen, bis QTcF auf < 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 auf < 481 ms fällt. 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 Torsades de Pointes, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie muss Kisqali® dauerhaft abgesetzt werden.
Abkürzungen: EKG, Elektrokardiogramm; ms, Millisekunden.	

Tabelle 3-31: Dosisanpassung und Management – Andere Toxizität

	Grad 1 oder 2**	Grad 3**	Grad 4**
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.
* Nicht eingeschlossen sind Neutropenie, Hepatotoxizität und Verlängerung des QT-Intervalls. ** Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)			

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 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.

Dosisanpassung bei Anwendung von Kisqali mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Stattdessen ist die Anwendung eines Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial einer CYP3A4-Hemmung zu erwägen. Wenn Patientinnen neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten müssen, sollte die Kisqali-Dosis auf 400 mg einmal täglich verringert werden. Bei Patientinnen, deren Dosis auf 400 mg Ribociclib pro Tag reduziert wurde und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis weiter auf 200 mg reduziert werden.

Bei Patientinnen, deren Dosis auf 200 mg Ribociclib pro Tag reduziert wurde und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Behandlung mit Kisqali unterbrochen werden.

Aufgrund interindividueller Variabilität sind die Empfehlungen für Dosisanpassungen eventuell nicht für alle Patientinnen optimal. Deshalb wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen einer Toxizität empfohlen. Wird der starke Inhibitor abgesetzt, sollte die Kisqali-Dosis nach einem Zeitraum, der mindestens 5 Halbwertszeiten des starken CYP3A4-Inhibitors entspricht, wieder auf die ursprüngliche Dosis vor Beginn der Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors angehoben werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Kisqali und für mindestens 21 Tage nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Phospholipide aus Sojabohnen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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.

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.

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 ausgeprägte Hemmwirkung von Ribociclib auf CYP1A2-Substrate (< 2-facher 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).

Zu erwartende Wechselwirkungen***Antiarrhythmika und andere Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können***

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 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).

Besondere Patientengruppen***Nierenfunktionsstörungen***

Bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Startdosis von 400 mg empfohlen. Vorsicht ist bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung angezeigt. Diese Patientinnen sollten eng auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patientinnen mit leichten Leberfunktionsstörungen (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 das 2-Fache) Exposition gegenüber Ribociclib aufweisen, sodass eine Anfangsdosis von einmal täglich 400 mg KISQALI empfohlen wird.

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

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)
- Hypolose (5,0-16,0 % m/m Hydroxypropoxy-Gruppen)
- Magnesiumstearat
- Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Kisqali ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in Tabelle 3-32 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans im EPAR entnommen [7]. Die detaillierten Beschreibungen der Maßnahmen zur Risikominimierung entstammen der Fachinformation von Ribociclib [1].

Tabelle 3-32: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Myelosuppression	Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes. <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). <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 Letrozol in der Phase III Studie erhielten. Die Zeit bis zum Auftreten einer Neutropenie von Grad 2, 3 oder 4 betrug bei den Patientinnen mit diesem Ereignis im Median 16 Tage. Die Zeit bis zur Rückbildung von Grad ≥ 3 (Normalisierung oder auf $<$ Grad 3) betrug nach Unterbrechung der Behandlung und/oder Dosisreduktion und/oder Abbruch der Behandlung in der Behandlungsgruppe mit Ribociclib plus irgendeiner Kombination im Median 12 Tage. Eine febrile Neutropenie wurde bei ca. 1,4% der	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	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)	
Hepatobiliäre Toxizität	Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3 UE Follow Up Formulare für unerwünschte Ereignisse <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation(Dosierung und Art der Anwendung)</u> Siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte die Leberfunktion überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Basierend auf dem Schweregrad der Transaminasen-Anstiege muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 3 [der Fachinformation] 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. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> 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 irgend- eine 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.	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Dosisunterbrechungen und/oder -anpassungen aufgrund von Ereignissen hepatobili-ärer 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 der Fachinformation). In den klinischen Phase-III-Studien traten 83,2% (89/107) der Grad 3 oder 4 ALT- bzw. AST-Erhöhen innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate auf. Unter den Patientinnen mit Grad 3 oder 4 ALT/AST-Erhöhen in der Gruppe mit Kisqali plus irgendeiner Kombination betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der Erhöhungen 85 Tage. Die mediane Zeit bis zur Wiederherstellung (Normalisierung oder $\leq$ Grad 2) betrug in der Gruppe mit Kisqali plus irgendeiner Kombination 22 Tage. <u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u> 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).	
QT-Zeit-Verlängerung	Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 und 5.3 UE Follow Up Formulare für unerwünschte Ereignisse <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes. <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> 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 der Fachinformation). Vor Einleitung der Behandlung sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen mit QTcF-Werten unter 450 ms begonnen werden. Etwa an Tag 14 des ersten Zyklus sollte erneut ein EKG geschrieben werden, dann zu Beginn des zweiten Zyklus und anschließend wie klinisch erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). 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 dem Beginn der Behandlung mit Kisqali korrigiert werden. Bei Patientinnen, bei denen bereits eine QTc-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, einschließlich 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 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 der Fachinformation). 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). 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 der Fachinformation) beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<u>Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen)</u> 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). Außerdem wird die Anwendung von Kisqali in Kombination mit Tamoxifen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1 der Fachinformation). <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> 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 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). 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. 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	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	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 Dosisverringeringung reversibel (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). <u>Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Pharmakodynamische Eigenschaften)</u> 3 aufeinanderfolgende EKGs wurden nach Gabe einer Einzeldosis und nach Erreichen des <i>Steady-States</i> 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 C_{max} im <i>Steady-State</i>, verglichen mit 34,7 ms (90%- KI: 31,64; 37,78) in Kombination mit Tamoxifen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). <u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u> <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).	
Reproduktionstoxizität	Aufnahme in die Fachinformation in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.3 <u>Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)</u> 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). <u>Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität,</u>	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<u>Schwangerschaft und Stillzeit</u> <i>Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption</i> Vor Behandlungsbeginn mit Kisqali ist der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen. 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 Barriermethode) anwenden. <i>Schwangerschaft</i> 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. <i>Stillzeit</i> 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. <i>Fertilität</i> 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). <u>Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit)</u> 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 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. Bei Ratten kam es neben einer Verringerung des fetalen Gewichts zu Skelettveränderungen, von denen angenommen wird, dass diese vorübergehend 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	

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	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. 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). 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. Ribociclib und seine Metaboliten gelangen schnell in die Milch von Ratten. Die Exposition gegenüber Ribociclib war in der Milch höher als im Plasma.	
Wichtige potenzielle Risiken		
Eingeschränkte Nierenfunktion	Aufnahme in die Fachinformation in Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2 <u>Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung)</u> Siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokumentes. <u>Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen)</u> Ein erhöhter Kreatininwert im Blut ist als häufige Nebenwirkung aufgeführt. <u>Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Pharmakokinetische Eigenschaften)</u> Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 77 Patienten mit normaler Nierenfunktion (eGFR ≥ 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	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	mittelschwere Nierenfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Ribociclib-Exposition (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Ribociclib bei Patientinnen mit Brustkrebs und schweren Nierenfunktionsstörungen wurde nicht untersucht. Der Einfluss von Nierenfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Ribociclib wurde auch in einer Niereninsuffizienz-Studie mit 7 gesunden Probanden und normaler Nierenfunktion (absolute GFR [aGFR] ≥ 90 ml/min), 7 Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen (aGFR 15 bis < 30 ml/min) ohne Krebs und 3 Probanden mit Nierenfunktionsstörungen im Endstadium („<i>End-Stage Renal Disease</i>“ = ESRD) (aGFR < 15 ml/min) ohne Krebs bei einer Einmalgabe von 400 mg Ribociclib untersucht. Bei Probanden ohne Krebs mit schweren Nierenfunktionsstörungen war die AUC_{inf} um das 1,96-Fache und die C_{max} um das 1,51-Fache im Vergleich zu gesunden Probanden erhöht (siehe Abschnitt 4.2). Daten bei Probanden mit ESRD sind begrenzt (n=3), weisen aber auf einen ähnlichen oder etwas größeren Anstieg der Exposition von Ribociclib im Vergleich zu Probanden mit schweren Nierenfunktionsstörungen hin.	
Fehlende Informationen		
Sicherheit in japanischen Patienten	Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen. 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.	Keine weiteren Maßnahmen
Sicherheit bei männlichen Patienten mit Brustkrebs	Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen. 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.	Keine weiteren Maßnahmen
Langzeitanwendung	Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und nicht ausreichend um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen. 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.	Studie CLEE011A2301 (MONALEESA-2): <i>“A randomized double-blind, placebo-controlled Phase III study of ribociclib in combination with letrozole for the treatment of postmenopausal</i>

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
		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 qualitätsgesicherten Anwendung von Ribociclib wurden der Fachinformation sowie dem EPAR von Kisqali entnommen [1, 8].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Novartis Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021677>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
2. Bozkaya Y, Ay B. Toxic epidermal necrolysis associated with ribociclib in a patient with metastatic breast cancer. The Breast Journal. 2019.
3. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2010;88(1):60-8.
4. European Medicines Agency (EMA). Type II variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/004213/II/0020. Invented name: Kisqali. International non-proprietary name: ribociclib. Marketing authorisation holder (MAH): Novartis Europharm Limited. 2020 [Vertraulich].
5. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the committee for medicinal products for human use on a type II variation to the terms of the marketing authorisation. Procedure No. EMEA/H/C/004213/II/0020. Invented name: Kisqali. International non-proprietary name: ribociclib. Marketing authorisation holder (MAH): Novartis Europharm Limited. 2020 [Vertraulich].
6. Novartis Pharma GmbH. Kisqali EPAR Product Information. Annex I Summary of product information. Safety Update 2020. English version with tracked changes. Draft under regulatory review. 2020 [Vertraulich].
7. EU Kommission. Kisqali EPAR Part IV: Summary of the risk management plan: KISQALI® 2018. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kisqali-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf. Aufgerufen am: 24.02.2020.
8. EU Kommission. Kisqali EPAR Product Information Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittel Kisqali. 2018. Adresse: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_de.pdf. Aufgerufen am: 09.10.2019.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-33: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Vollständiger Blutstatus	Seite 3, Abschnitt 2: Vor Einleitung der Behandlung mit KISQALI sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich.	ja
2	Bilirubin Gesamt GOT GPT Gamma-GT	Seite 4, Abschnitt 1: Vor Einleitung der Behandlung mit KISQALI sollten Leberfunktionstests (LFTs) durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen erneut LFTs durchgeführt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichungen des Grades ≥ 2 wird eine häufigere Kontrolle empfohlen.	ja
3	Elektrokardiographische Untersuchung (EKG)	Seite 5, Abschnitt 1: 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.	ja
4	Serumelektrolyte	Seite 8, Abschnitt 5: 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, Phosphat und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor Beginn und während der Behandlung mit KISQALI korrigiert werden.	ja
5	Schwangerschaftsnachweis / Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test)	Seite 12, Abschnitt 3: Vor Behandlungsbeginn mit KISQALI ist der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen.	ja
Abkürzungen: EKG, Elektrokardiogramm; Gamma-GT, Gamma-Glutamyl-Transferase; GOT, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT, Glutamat-Pyruvat-Transaminase; HCG, Humanes Choriongonadotropin; LFT, Leberfunktionstest.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: September 2019 [1]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-33, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-33 bei.

Alle in Tabelle 3-33 genannten ärztlichen Leistungen sind durch den aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): 4. Quartal 2019, Stand 11.12.2019 [2]

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Novartis Pharma GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2019. 2019. Adresse: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021677>. Aufgerufen am: 09.10.2019.
2. KBV Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg); Berlin 2019. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2019. 2019. Adresse: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt___Stand_4._Quartal_2019.pdf. Aufgerufen am: 12.01.2020.