

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talazoparib (Talzenna®)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3 A

Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen

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

Stand: 27.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	46
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	47
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	95
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	101
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	101
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	102
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	104
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	105
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	106
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation.....	16
Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms.....	17
Tabelle 3-3: Grading des Mammakarzinoms ^a	18
Tabelle 3-4: Daten einer Kohortenstudie zur altersspezifischen Erkrankungsrate bei gBRCA1 und gBRCA2 Mutationsträgerinnen	26
Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Deutschland, ICD-10 C50	28
Tabelle 3-6: Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs	29
Tabelle 3-7: Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.....	32
Tabelle 3-8: Schritt 3: Unterscheidung in Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status und Patienten mit triplenegativem Status	33
Tabelle 3-9: Schritt 4a: Patienten, welche die jeweiligen für das Anwendungsgebiet vorgeschriebenen Vortherapien erhalten haben	36
Tabelle 3-10: Schritt 4b: Patienten, welche die jeweiligen für das Anwendungsgebiet vorgeschriebenen Vortherapien erhalten haben	39
Tabelle 3-11: Schritt 5: Patienten mit BRCA1/2 Mutation in der Keimbahn.....	41
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-13: GKV-Versicherte in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient in Packungen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	77
Tabelle 3-22: Kosten der Begleittherapie.....	77

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	78
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	80
Tabelle 3-25: Dosisanpassungen bei Toxizitäten.....	96
Tabelle 3-26: Dosisanpassungen und Dosismanagement	96
Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP	103
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	106

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (oben) sowie Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle (unten) nach Geschlecht	24
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht	25
Abbildung 3-3: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Talazoparib.....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADP	Adenosindiphosphat
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
AML	akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
<i>BRCA</i>	BReastCAncer
bzw.	beziehungsweise
C50	bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]
ca.	circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CrCl	Kreatinin-Clearance
Destatis	Deutsches Statistisches Bundesamt
DFL	Durchstechflaschen
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EEIG	Europäische wirtschaftliche Interessenvereinigung (European Economic Interest Grouping)
e.V.	eingetragener Verein
EBM	Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Kommission
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage
FB	Festbetrag
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
g <i>BRCA</i> Mutation	<i>BRCA</i> Mutation in der Keimbahn
GenDG	Gendiagnostikgesetz
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungspositionen
H ₂ RA	Histaminrezeptor-2-Antagonisten
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2
HPF	High Power Field
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HR-Status	Hormonrezeptorstatus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
inkl.	inklusive
IU	International Unit
i.v.	intravenös
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KID	Krebs in Deutschland
KOF	Körperoberfläche
M	Metastasen
MDS	myelodysplastisches Syndrom
µl	Mikroliter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
mm	Millimeter
N	Lymphknotenbefall
Nr.	Nummer
PARP	Poly(ADP-Ribose)-Polymerase
PCT	Physician's Choice Treatment (patientenindividuell vom Arzt gewählte protokollspezifizierte Vergleichstherapie)
PD-L1	programmed death-ligand 1
PEG	polyethylenglykolisiert
P-gp	P-Glykoprotein
PgR	Progesteronrezeptor
PK	Pharmakokinetik
PRAEGNANT	Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/Metastatic Setting
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
T	Ausdehnung
tägl.	täglich
TMK	Tumour Registry Breast Cancer
TNBC	Triplenegativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer, HER2-, ER-, PgR-negativ)
TNM	Tumor Nodus Metastasis
TRM	Tumorregister München
u. a.	unter anderem
UICC	Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer
ULN	obere Normgrenze
USA	United States of America
vgl.	vergleiche
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Talazoparib (Talzenna[®]) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein (3).

Der pharmazeutische Unternehmer zieht im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine patientenindividuell vom Arzt gewählte Monotherapie mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin (Physician's Choice Treatment; PCT) heran.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 31. Januar 2019 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2018-B-255) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, in dessen Rahmen dieser in Bezugnahme auf das in der Beratungsanforderung übermittelte geplante Anwendungsgebiet von Talazoparib folgende Aussagen bezüglich der zVT tätigte (2):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Talazoparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA*-mutiertem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die im neoadjuvanten, adjuvanten oder fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung bereits eine Chemotherapie erhalten haben, es sei denn es lag eine Kontraindikation vor, wobei Hormonrezeptor-positive Patienten nicht mehr für eine endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium in Frage kommen sollten, lautet:

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und/ oder Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder die für eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)“

Am 26. April 2019 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Kommission (EMA) die Positive Opinion des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) für Talazoparib veröffentlicht. Auf dieser Grundlage fand eine Überprüfung der zVT durch den G-BA statt. Im Schreiben vom 28. Juni 2019 zur Vorgangsnummer 2018-B-255 wurde durch den G-BA folgende zVT festgelegt (1):

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Talazoparib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen (Keimbahn) mit HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sind, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet, wobei Hormonrezeptor-positive Patienten mit einer vorherigen endokrin-basierten Therapie behandelt worden oder für eine endokrin-basierte Therapie nicht geeignet sein sollten, lautet:

- Capecitabin

oder

- Eribulin

oder

- Vinorelbin

oder

- eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt.)“

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 4. 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 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1.2 beruhen auf der Fachinformation von Talazoparib (Stand 31. März 2020) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch, die vom G-BA zur Verfügung gestellt wurde, sowie dem Schreiben des G-BA zur Anpassung der zVT (1-3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge Positive Opinion. Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses. Beratungsanforderung 2018-B-255. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-255, Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 2019.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna[®] 0,25 mg /1 mg Hartkapseln (Stand März 2020). 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.

Allgemeiner Überblick und Ätiologie

Das Mammakarzinom (Brustkrebs, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Tumorerkrankung. Mit rund 70.000 prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2020 in Deutschland stellt das Mammakarzinom bei Frauen die häufigste Krebserkrankung sowie Krebstodesursache dar (48). Im Jahr 2016 starben in Deutschland 18.570 Frauen an bösartigen Neubildungen der Brustdrüse (48). Etwa jede 8. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an einem Mammakarzinom (48). Bei familiärer Vorbelastung, wie dem Vorliegen bestimmter Mutationen in der Keimbahn, z. B. in den Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparaturgenen *BRCA1* und *BRCA2* (BreastCancer 1/2) ist dieses Risiko um das 6-fache erhöht (11, 28). Für eine *BRCA* Mutation in der Keimbahn wird im Folgenden die Bezeichnung *gBRCA* Mutation verwendet.

Der Anteil der Männer an den registrierten Neuerkrankungsfällen liegt mit 750 Brustkrebsneuerkrankungen bei etwa 1 % und das Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken liegt bei 0,1 % (48). Bei Vorliegen einer *gBRCA1* Mutation steigt dieses Risiko auf 2 % bzw. auf 8 % bei Vorliegen einer *gBRCA2* Mutation (33).

Die familiäre Vorbelastung ist ein bedeutender nicht-modifizierbarer Risikofaktor für die Entwicklung eines Mammakarzinoms: Rund 30 % der Frauen in Deutschland, bei denen ein Mammakarzinom vorliegt, sind von einer familiären Vorbelastung betroffen (30). Bei wiederum rund 25 % dieser Frauen kann eine *gBRCA* Mutation festgestellt werden (*gBRCA1* oder *gBRCA2* Mutation) (30). Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist der Anteil an jüngeren Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Nachweis einer *gBRCA* Mutation höher (32). Das mediane Erkrankungsalter bei Brustkrebs insgesamt liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 64 Jahren (48), während in einigen Studien ein medianes Erkrankungsalter bei Patienten mit einer *gBRCA* Mutation zwischen 40 und 45 Jahren beschrieben wurde (3, 57). Die Erkrankung tritt also bei Vorliegen einer *gBRCA* Mutation im Schnitt 20 Jahre früher auf. Das frühe Erkrankungsalter spiegelt sich auch in der Brustkrebsinzidenz nach Altersgruppen deutlich wider: bei *gBRCA1* Mutationsträgerinnen bzw. *gBRCA2* Mutationsträgerinnen steigt die Brustkrebsinzidenz bis zu einem Alter von 31-40 Jahren bzw. 41-50 Jahren rapide an, erreicht ihr Maximum pro 1.000 Personenjahre bei einem Alter von 41-50 Jahren bzw. 51-60 Jahren und verbleibt danach stabil (28).

Auch in einer Analyse des deutschen Forschungsnetzwerks „Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/ Metastatic Setting“ (PRAEGNANT) lag das durchschnittliche Alter der Patienten mit metastasiertem Brustkrebs und *gBRCA* Mutation mit 51,8 Jahren im Vergleich zu 61,5 Jahren in der Gesamtkohorte (alle Patienten mit metastasiertem Brustkrebs) deutlich niedriger (12).

Weitere unabhängig von der familiären Vorgeschichte relevante nicht-modifizierbare Risikofaktoren sind das weibliche Geschlecht (52), steigendes Alter (48) und dichtes Brustdrüsengewebe (31).

Zu den reproduktiven und hormonellen Risikofaktoren gehören eine frühe Menarche (52), eine späte Menopause (52), eine späte oder keine Gravidität (52), kein oder nur kurzes Stillen (20) sowie die Verwendung von Hormonersatztherapien (31).

Auch modifizierbare Lebensstilfaktoren, wie Adipositas (31), Strahlenexposition der Brust im Kindes- und frühen Erwachsenenalter (36), hoher Alkoholkonsum (31), geringe körperliche Aktivität (52) und Rauchen (52) erhöhen das Risiko zur Ausbildung eines Mammakarzinoms.

Für Männer liegen aufgrund der geringeren Fallzahl weniger Daten vor. Auch zur spezifischen Diagnostik, zu biologischen Parametern und zur Therapie liegt für das Mammakarzinom beim Mann nur sehr wenig Evidenz aus randomisierten Studien vor (30). Die Angaben beziehen sich daher überwiegend auf betroffene Frauen. Die Bezeichnung Patient(en) wird im Folgenden geschlechtsneutral verwendet.

Screening, Diagnostik und prophylaktische Maßnahmen

Das frühe Mammakarzinom verläuft in den meisten Fällen asymptomatisch, sodass regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen ab einem bestimmten Risikoalter im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms bei asymptomatischen Frauen von großer Wichtigkeit sind. Diese Maßnahmen erfolgen als ärztliche Tastuntersuchungen ab dem 30. Lebensjahr oder im Rahmen des Mammographie-Screenings für Frauen im Alter von 50-69 Jahren. Bei Auffälligkeiten erfolgt eine Abklärung durch weitere Untersuchungen wie Sonographie, gezielte Mammographien oder Biopsien (30).

Aufgrund des erhöhten und früheren Erkrankungsrisikos bei einer vorliegenden erblichen Prädisposition wird empfohlen, gesunden Frauen mit bekannter familiärer Vorbelastung eine genetische Keimbahnuntersuchung auf die bekannten Risikogene wie *BRCA1/2* anzubieten (25, 30). Für gesunde Frauen mit nachgewiesener klinisch relevanter *gBRCA1/2* Mutation werden strukturierte Maßnahmen zur intensivierten Krebsfrüherkennung empfohlen (30). Das Ziel der intensivierten Früherkennungsmaßnahmen bei Mutationsträgerinnen mit Mammographie ab dem 40. Lebensjahr und Hinzunahme von Magnetresonanztomographie ist es, aufgetretene Mammakarzinome möglichst in frühen Stadien zu erkennen (30). Für Männer werden keine speziellen Maßnahmen zur Früherkennung empfohlen, sodass die meisten Brustkrebsfälle selbst entdeckt werden (30).

Eine risikoreduzierende Operation in Form der beidseitigen prophylaktischen Mastektomie kann bei einer nachgewiesenen *gBRCA1* oder *gBRCA2* Mutation weiterhin als Einzelfallentscheidung, fallbezogen nach umfassender Aufklärung und ausführlicher multidisziplinärer Beratung über potenzielle Vor- und Nachteile, erwogen werden. Die prophylaktische Mastektomie ist mit einer Reduktion des Brustkrebsrisikos um etwa 95 % assoziiert, aber der Einfluss auf das Gesamtüberleben ist bisher nicht belegt (5, 30). Die Senkung des Brustkrebsrisikos durch die beidseitige prophylaktische Salpingo-Oophorektomie nach Abschluss der Familienplanung, bei der Eileiter und Eierstöcke entfernt werden, ist derzeit nicht eindeutig geklärt (5, 25, 30). Auch eine Risikoreduktion durch eine prophylaktische medikamentöse Therapie mit Tamoxifen ist zum heutigen Stand nicht eindeutig nachgewiesen (30).

Neben der Möglichkeit zur Einleitung von präventiven Maßnahmen für gesunde Mutationsträger, eröffnet die genetische Untersuchung auf *gBRCA1* und *gBRCA2* Mutation von bereits erkrankten Mammakarzinompatienten unabhängig ihrer familiären Vorbelastung mit der Zulassung der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Inhibitoren, zu denen auch Talazoparib gehört, eine leitlinienempfohlene, Chemotherapie-freie Behandlungsoption (5, 25).

Klassifikation

Anatomische Klassifikation

Der Krankheitsverlauf lässt sich entsprechend der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) basierend auf der Tumor Nodus Metastasis (TNM)-Klassifikation in 4 Stadien einteilen.

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

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation

T-Stadium		N-Stadium		M-Stadium	
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden	NX	Regionärer Lymphknoten kann nicht bewertet werden (z. B. im Vorfeld entfernt)	-	-
T0	Kein Tumor nachweisbar	N0	Keine regionären Lymphknoten befallen	M0	Kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ, nicht invasiv	N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Level I, II Lymphknoten	-	-
T1mi	Mikroinvasion ≤ 1 mm	N2	Metastasen in klinisch fixierten oder zusammenhängenden ipsilateralen axillären Level I, II Lymphknoten oder in ipsilaterale Lymphknoten entlang der Mammaria interna in Abwesenheit von axillären Lymphknotenmetastasen	cM0(i+)	Kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen bei Vorliegen von Tumorzellen/-resten ≤ 0,2 mm im Blut, Knochenmark oder Lymphknotengewebe, Patient ohne Symptomatik oder Zeichen für Metastasen
T1	Tumor ≤ 20 mm	N3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III, axillär) mit oder ohne axilläre Level I, II Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen in ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten mit axillären Level I, II Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Metastasen in axillären Lymphknoten oder Lymphknoten entlang der Mammaria interna	M1	Fernmetastasen klinisch und radiologisch nachweisbar
T2	Tumor > 20 mm bis ≤ 50 mm	-	-	-	-
T3	Tumor > 50 mm	-	-	-	-

T-Stadium		N-Stadium		M-Stadium	
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand	-	-	-	-

Quelle: (1)
M: Metastasen; mm: Millimeter; N: Lymphknotenbefall; T: Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors; TNM: Tumor Nodus Metastasis; z. B.: zum Beispiel

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

Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms

Stadium	T-Stadium	N-Stadium ^a	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (inkl. T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^b	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1 ^b	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1

Quelle: (6, 30)
a: T2, T3 und T4 Tumore mit Mikrometastasen in den Lymphknoten (N1mi) werden für die Stadiengruppierung als N1 kategorisiert.
b: T0 und T1 Tumore mit Mikrometastasen in den Lymphknoten werden als Stadium IB klassifiziert.
inkl.: inklusive; M: Metastasen; N: Lymphknotenbefall; T: Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors

Histopathologisches Grading

Das histopathologische Grading ist ein wichtiger Prognosefaktor, der Auskunft über das Ausmaß der Veränderung der Tumorzelle im Vergleich zur Ursprungszelle gibt (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Grading des Mammakarzinoms^a

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

Quelle: (2, 8)
a: Summenscore 3-5, Grading G1: gut differenziert; Summenscore 6-7, Grading G2: mäßig differenziert; Summenscore 8-9, Grading G3: schlecht differenziert; die Scoresumme (3-9) setzt sich aus den Summanden der Scores der Einzelmerkmale Tubulusausbildung, Kernpleomorphie und Mitoserate zusammen).
HPF: High Power Field

Biologische Subtypen

Auf der Basis von Genexpressionsprofilen können biologisch distinkte Subtypen des Mammakarzinoms (Luminal A oder B, Basal-like und HER2-positiv) unterschieden werden (7, 30). Die Identifikation dieser molekularen Subtypen ist entscheidend für die Therapieplanung und die Prognose (7, 58). Die in der klinischen Praxis übliche, auf immunhistochemischen Eigenschaften basierende Klassifikation teilt die molekularen Subtypen des Mammakarzinoms basierend auf dem HR-Status und dem HER2-Status sowie der Tumorstadiumsrate ein (7, 30). Ein positiver HR-Status liegt bei Karzinomen mit Expression des Östrogenrezeptors (ER) und/ oder Progesteronrezeptors (PgR) vor, ein HER2-positiver Status ist durch eine Überexpression des HER2-Rezeptors definiert. Kann keiner der Marker nachgewiesen werden, spricht man von einem triplenegativen Mammakarzinom (Triple Negative Breast Cancer, TNBC).

Häufigkeiten biologischer Subtypen bei Vorliegen einer gBRCA Mutation

Mutationen in *gBRCA1* bzw. *gBRCA2* sind mit einer unterschiedlichen Verteilung der biologischen Subtypen des Mammakarzinoms assoziiert: Während *gBRCA1* Mutationsträgerinnen zu 20-25 % einen HR-positiven Tumor entwickeln, sind bei *gBRCA2* Mutationsträgerinnen nachweislich 70-75 % der Karzinome HR-positiv. Im Gegensatz dazu weist die Mehrheit der erkrankten *gBRCA1* Mutationsträgerinnen einen triplenegativen Tumorstatus auf (70 %), und nur 15-20% der *gBRCA2* Mutationsträgerinnen entwickeln einen triplenegativen Brustkrebs. Eine Überexpression des HER2-Rezeptors wird bei *gBRCA1/2* Mutation insgesamt bei etwa 10 % der invasiven Karzinome diagnostiziert (7).

Klinisches Bild und Prognose

Das klinische Bild des Mammakarzinoms wird zunächst durch lokale Symptome der Brust bestimmt. Diese können sich als tastbare Knoten, sowie u. a. durch Orangerhaut, Hauteinziehungen, Asymmetrie der Brust oder einer Sekretion/ Blutung aus der Mamille äußern. Insbesondere beim inflammatorischen Mammakarzinom können auch eine Rötung und Überwärmung auftreten (7). Im lokal fortgeschrittenen Stadium kann es in seltenen Fällen zur Ausbreitung auf die Brustwand und Ulzerationen kommen (7). Aufgrund von Lymphknotenmetastasen bei der Axilla kann eine Schwellung des Arms durch Lymphödeme auftreten. Trotz effektiver Primärtherapie und Fortschritten in der adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms entwickeln ca. 12 % der Patienten – bei triplenegativen Karzinomen sogar ca. 20 % der Patienten – innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose Fernmetastasen (7, 49, 50). Hat der Tumor bereits gestreut, überwiegen die metastasenbedingten Symptome wie Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen, Dyspnoe und Husten bei pulmonaler und/ oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittener Lebermetastasierung und neurologische Symptome bei vorliegenden Hirnmetastasen (7). Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust und Leistungsminderung kommen in allen fortgeschrittenen Stadien hinzu.

Die Prognose in frühen, lokal begrenzten Erkrankungsstadien ist im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen mit einer 5-Jahresüberlebensrate zwischen 90 % und 100 % günstiger (7). Bei lokal fortgeschrittenem, inoperablem oder metastasiertem Brustkrebs jedoch ist eine dauerhafte Heilung unwahrscheinlich oder nur in Einzelfällen zu erreichen. Die Überlebensraten hängen von verschiedenen individuellen, prognostischen und prädiktiven Faktoren ab. Versorgungsdaten aus dem Tumorregister Mammakarzinom zeigen hierzu eine mediane Überlebensdauer bei metastasiertem Mammakarzinom für Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs von etwa 33,8 Monaten und für Patienten mit TNBC von etwa 16,8 Monaten (13).

Therapieziele und derzeitige Behandlungsstandards

Unter dem Begriff „lokal fortgeschritten oder metastasiert“, entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes werden Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung zusammengefasst, d. h. einem nicht mit kurativer Intention resektablen oder durch Strahlentherapie kurablen Primärtumor/ Rezidiv oder einer vorliegenden Fernmetastasierung (UICC-Stadium IIIC und IV) (7, 13, 19, 29).

Die Therapie in diesen fortgeschrittenen Stadien hat das Ziel der Erhaltung der Lebensqualität bei möglichst symptomfreier Verlängerung des Gesamtüberlebens (15). Diese Behandlungsziele sind höchst relevant für die betroffenen Patienten (11, 34). Auch lokale Therapien wie Strahlentherapie folgen in diesem Stadium keinem kurativen Ansatz, sondern dienen primär der Symptomlinderung z. B. von Knochenmetastasen (7).

Eine spezifische, zielgerichtete Therapieoption für das Mammakarzinom mit *gBRCA* Mutation war in Deutschland bis April 2019 nicht zugelassen. Die Behandlungsoptionen für Patienten mit einer *gBRCA* Mutation beschränkten sich somit auf die allgemeinen Behandlungsoptionen fortgeschrittener Stadien des sporadischen Mammakarzinoms. Diese richteten sich nach den nationalen und europäischen Leitlinien zur Therapie des Mammakarzinoms daher bis dato ausschließlich nach den etablierten biologischen Subtypen (unabhängig des *gBRCA* Mutationsstatus) und dem Fortschritt der Erkrankung (5, 7, 25, 30). Seit April 2019 steht der PARP-Inhibitor Olaparib zur Behandlung von Patienten mit *gBRCA1/2* Mutation, die einen HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs haben und mit einem Anthrazyklin und einem Taxan vorbehandelt wurden, zur Verfügung. Olaparib wird bereits in aktuellen Leitlinien empfohlen und der Zusatznutzen wurde bereits durch den G-BA bewertet (5, 17, 25).

Bei dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom, wird eine endokrin-basierte Erstlinientherapie mit einem Cyclin-abhängigen Kinase (CDK)4/6 Inhibitor empfohlen (25). Nur in der Ausnahmefällen, die eine Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs bzw. einem drohenden Organausfall erfordern, oder bei Vorliegen einer primären oder erworbenen endokrinen Resistenz ist eine Chemotherapie angezeigt (5, 25, 30). Die endokrine Monotherapie bleibt eine weitere, der CDK4/6 Therapie nachgestellte Therapieoption.

Für Patienten mit einem TNBC erfolgt die systemische Behandlung fortgeschrittener Stadien bisher aufgrund fehlender prädiktiver Biomarker für einen Großteil der Patienten mit einem chemotherapeutischen Ansatz (7).

Die Auswahl der geeigneten Chemotherapie ist abhängig von patientenindividuellen Faktoren wie dem Krankheitszustand, den jeweiligen Vortherapien, den Nebenwirkungen und den Erwartungen und Präferenzen des Patienten (5, 25). Falls eine Anthrazyklin- oder Taxan-basierte Chemotherapie noch nicht im (neo)adjuvanten Setting verabreicht wurde, werden diese im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium entsprechend aktuellen Leitlinien auch bevorzugt eingesetzt (5, 7, 30). Weitere effektive Optionen sind gemäß Konsensempfehlungen der European School of Oncology (ESO) und European Society for Medical Oncology (ESMO) Capecitabin und Vinorelbin, die gemeinsam mit Eribulin die Therapien der Wahl für Patienten sind, die bereits im adjuvanten und/ oder metastasierten Setting mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt wurden. Ein Zusatznutzen von Eribulin wurde bereits durch den G-BA vergeben (16). Als weitere Optionen werden zudem Gemcitabin und Platin-basierte Therapien genannt (5). Bei einer Untergruppe der TNBC Patienten mit positivem programmed death-ligand 1 (PD-L1) Status ist eine zielgerichtete Immuntherapie mit dem Checkpoint-Inhibitoren Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel verfügbar und in den aktuellen Leitlinien empfohlen (25).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Grundsätzlich geht ein Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aufgrund der Erkrankung selbst, aber auch aufgrund von Nebenwirkungen der Behandlung mit einer hohen Belastung für die Patienten einher. Es kommt zum einen zu physischen Symptomen, wie Schmerz oder Fatigue, und zum anderen zu psychologischen Symptomen einer Depression, wie Angst, existentielle Sorgen und Einsamkeit (24, 35, 37, 42). Die Diagnose von Metastasen empfinden Patienten deutlich belastender als die initiale Brustkrebsdiagnose, da sie an diesem Punkt die Hoffnung auf Heilung verlieren können (24). Weiterhin fühlen Patienten sich häufig durch die Sorge um ihre Angehörigen belastet und haben das Gefühl, ihnen zur Last zu fallen (35, 42). Bei gBRCA1 oder gBRCA2 Mutationsträgerinnen können zusätzlich Schuldgefühle, dass sie die gBRCA Mutation an ihre Nachkommen weitervererbt haben könnten, hinzukommen (30). Insgesamt geht ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher (35, 37). Häufig weisen Patienten, die unter den in den letzten Jahren deutlich verbesserten Therapiebedingungen noch Metastasen ausbilden, bereits zur Erstdiagnose ein ungünstiges Risikoprofil auf (55). Durch optimierte Früherkennung und Behandlungsoptionen werden „leichtere“ Fälle von Metastasierung, wie Knochenmetastasen, verhindert und es treten vermehrt prognostisch ungünstigere Leber- und Hirnmetastasen auf, für deren Therapie ein unverändert hoher therapeutischer Bedarf besteht (56).

Trotz der bereits erzielten Fortschritte in der Therapie des fortgeschrittenen/ metastasierten Mammakarzinoms bleibt die Prognose der Patienten ungünstig (siehe Abschnitt 3.2.1). Das Fortschreiten der Erkrankung in die unheilbare Situation geht für die meisten Patienten mit einer ohnehin sehr großen Verzweiflung und Belastung einher. In der Gruppe der Patienten mit vorliegender gBRCA Mutation besteht ein besonders hoher medizinischer Bedarf aufgrund des 6-fach erhöhten Erkrankungsrisikos, des frühzeitigen Erkrankungsbeginns und des vermehrten Auftretens von Mammakarzinomen mit dem prognostisch ungünstigeren TNBC Subtyp. Die Patienten stehen oft mitten in ihrem Leben und werden aus ihrer derzeitigen Lebenssituation herausgerissen. Bis auf die PARP-Inhibitoren wurde bisher keine Therapieoption in einer Phase-III-Studie erfolgreich spezifisch bei Patienten mit gBRCA1/2 Mutation getestet. Die einzige Therapieoption, die bei gBRCA1/2 Mutation besser als die zugelassenen Chemotherapien zu wirken scheint, ist Carboplatin (54). Dies wurde allerdings in einer Subgruppenanalyse mit 43 Patienten dargestellt und prospektive Analysen fehlen. Carboplatin steht Patienten in Deutschland jedoch nicht zur Verfügung.

Mit Talazoparib und Olaparib sind seit dem Jahr 2019 die ersten auf das *gBRCA* mutierte Mammakarzinom ausgerichteten PARP-Inhibitoren in Deutschland zugelassen worden. Mit der Einführung der PARP-Inhibitoren gibt es somit nun erstmalig eine zugelassene Therapieoption gezielt für Brustkrebspatienten mit einer *gBRCA1/2* Mutation. Für Olaparib, mit entsprechender Wirkweise wie Talazoparib, wurde ein Zusatznutzen durch den G-BA bereits vergeben. Neben Olaparib wurde dahingehend auch bereits Talazoparib in die nationale Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) als empfohlene Therapieoption für die Patienten in Deutschland aufgenommen (25).

Für Talazoparib konnte in der Phase-III-Studie EMBRACA eine signifikante Verbesserung der patientenberichteten Lebensqualität und eine signifikante Verlängerung der patientenberichteten symptomfreien Zeit im Vergleich zur Chemotherapie belegt werden. Zudem führte die Behandlung mit Talazoparib zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) der Patienten und der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie. Damit besteht für die Patienten die Chance, eine Chemotherapie um eine (weitere) Linie nach hinten zu schieben. Zudem führt Talazoparib gegenüber der Chemotherapie zu einer Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen, wobei insbesondere die bedeutsame Vermeidung von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, wie Diarrhö und Abdominalschmerz, und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, wie dem Hand-Fuß-Syndrom, zu nennen sind. Talazoparib ermöglicht durch die spezifische Wirkweise als PARP-Inhibitor sowie durch die orale Einnahmemöglichkeit gegenüber der intravenösen Gabe der meisten Chemotherapien und die geringere Toxizität im Vergleich zu einer Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen eine direkt spürbare, schnelle und andauernde Linderung der Erkrankung für den Patienten.

Talazoparib bietet somit eine zielgerichtete und lebensqualitätserhaltende sowie Chemotherapie-freie Therapieoption, die aufgrund des spezifischen Wirkprinzips der PARP-Inhibitoren einen neuen Therapiestandard für das *gBRCA* mutierte, HER2-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom schaffen könnte.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

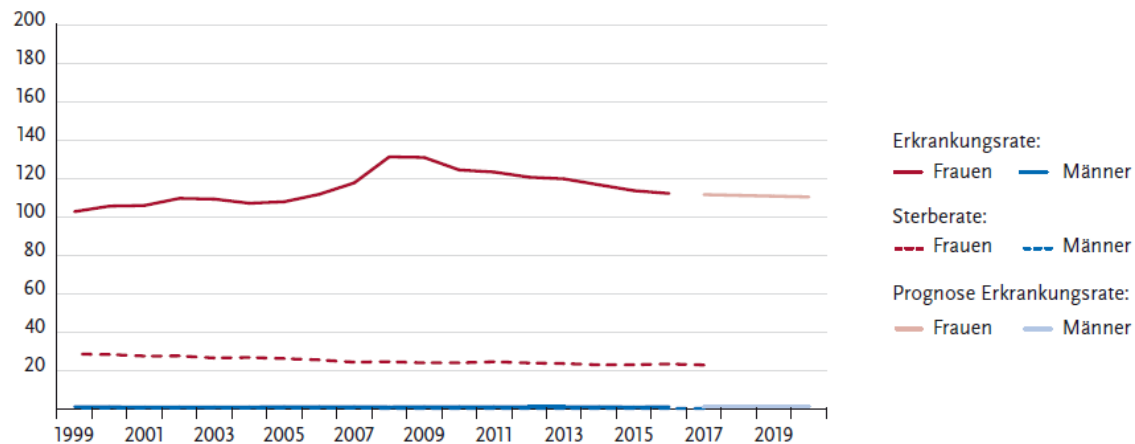
Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Brustkrebs wird nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), German Modification, als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, [Mamma]) codiert. Das Mammakarzinom ist mit rund 70.000 prognostizierten Neuerkrankungen im Jahr 2020 in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Mindestens 6000 in-situ-Tumore kommen zu dieser Zahl noch hinzu (48). Mit einer tumorbedingten Letalität von 17,6 % stellt das Mammakarzinom die häufigste krebsbedingte Todesursache für die Frau dar (48). Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa 1 von 8 Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (48). Bei familiärer Vorbelastung mit der hereditären *gBRCA1* oder *gBRCA2* Mutation erhöht sich das Lebenszeitrisiko für eine Brustkrebserkrankung um ein Vielfaches (28). Rund 30 % der Frauen in Deutschland, bei denen ein Mammakarzinom vorliegt, sind von einer familiären Vorbelastung betroffen (30). Bei wiederum rund 25 % dieser Frauen kann eine *gBRCA1* oder *gBRCA2* Mutation festgestellt werden (30). Das Lebenszeitrisiko für ein Mammakarzinom erhöht sich von 12,2 % in der Allgemeinbevölkerung auf etwa 72 % bei Vorliegen einer *gBRCA1* Mutation und auf rund 69 % bei Vorliegen einer *gBRCA2* Mutation (28, 48).

Bei Männern tritt eine Brustkrebserkrankung selten auf. Für das Jahr 2020 wurden in Deutschland 750 Neuerkrankungen prognostiziert, sodass der Anteil der Männer an den registrierten Neuerkrankungsfällen bei etwa 1 % liegt (48). Die Therapie des Mammakarzinoms des Mannes orientiert sich an den Leitlinienempfehlungen für die Frau (30).

Mit der Einführung des qualitätsgesicherten Mammographie-Screenings für Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms in Deutschland im Jahr 2005 kam es zunächst zu einem deutlichen Anstieg der Neuerkrankungsraten, die aber seit 2009 wieder rückläufig sind (48) (Abbildung 3-1). Es konnten vermehrt Tumore im Frühstadium entdeckt werden. Dagegen war die Rate der fortgeschrittenen Tumore (Stadium II bis IV nach UICC-Klassifikation) nach vorübergehendem Anstieg zuletzt deutlich rückläufig und ist 2011 erstmals leicht unter das Ausgangsniveau gesunken (48).

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999–2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020 je 100.000 (alter Europastandard)



Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999–2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020

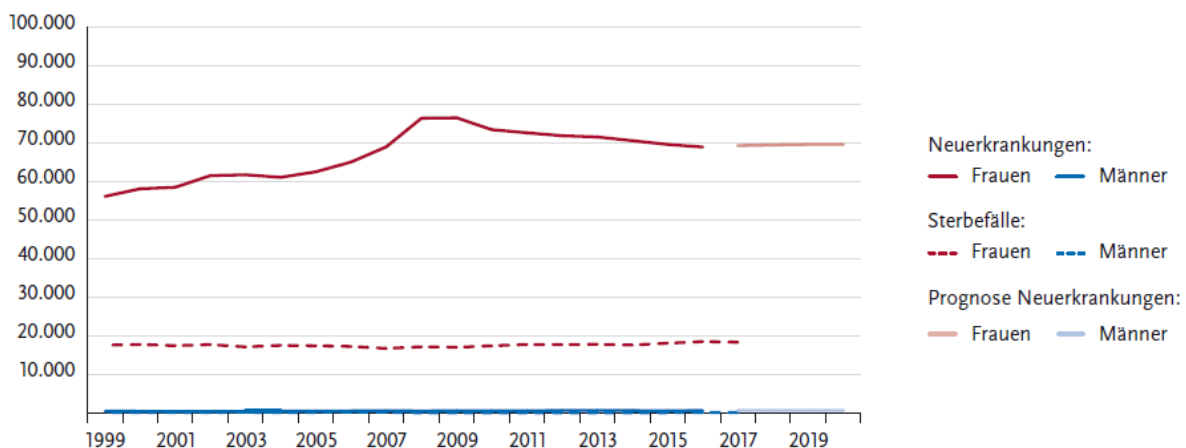


Abbildung 3-1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (oben) sowie Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle (unten) nach Geschlecht

Quelle: (48)

C50: bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]; ICD-10: Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Betrachtet man die Brustkrebserkrankungen insgesamt, steigt das Erkrankungsrisiko ab dem 4. Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an (Abbildung 3-2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen in Deutschland insgesamt bei 64 Jahren (48).

Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2015–2016
je 100.000

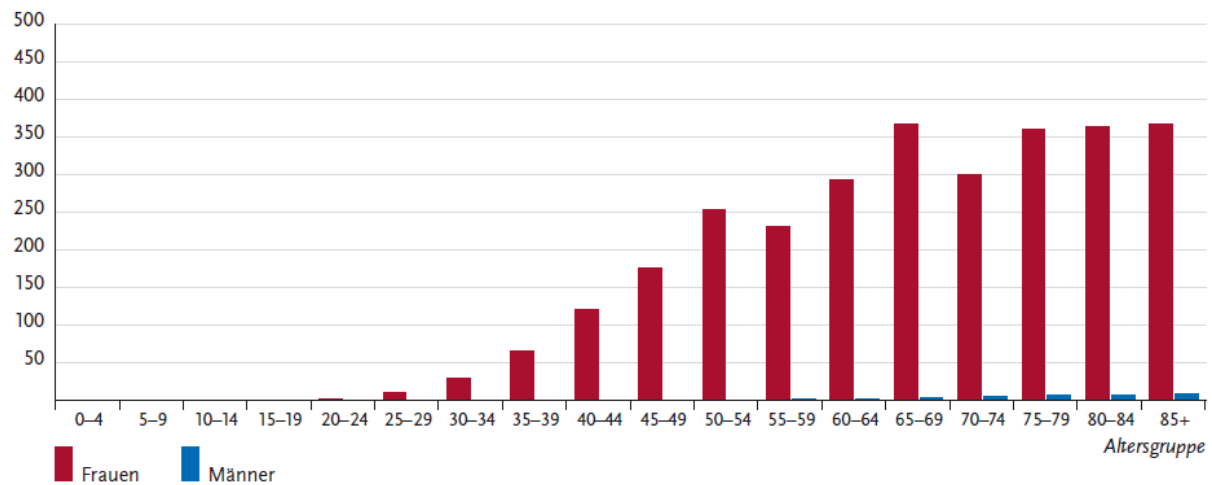


Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht

Quelle: (48)

C50: bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]; ICD-10: Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Trägerinnen einer pathogenen *gBRCA* Mutation erkranken im Mittel etwa 20 Jahre früher als die weibliche Allgemeinbevölkerung. Gemäß einer aktuellen groß angelegten Kohortenstudie steigt die Brustkrebsinzidenz bei *gBRCA1* Mutationsträgerinnen bis zu einem Alter von 31-40 Jahren und bei *gBRCA2* Mutationsträgerinnen bis zu einem Alter von 41-50 Jahren rapide an und verbleibt danach stabil (vgl. (28)). Die maximale Inzidenzrate pro 1.000 Personenjahre liegt bei Vorliegen einer pathogenen *gBRCA1* Mutation bei 28,3 (im Alter von 41-50 Jahren) und bei *gBRCA2* Mutation bei 30,6 (im Alter von 51-60 Jahren) (28).

Tabelle 3-4: Daten einer Kohortenstudie zur altersspezifischen Erkrankungsrate bei *gBRCA1* und *gBRCA2* Mutationsträgerinnen

Alter in Jahren ^a	Anzahl Frauen in Alterskategorie ^a	Anzahl Personenjahre	Anzahl Ereignisse	Inzidenz pro 1.000 Personenjahre (95 % KI)
<i>gBRCA1</i> Mutationsträgerinnen				
≤ 20	53	74,0	0	0
21-30	605	2.222,5	13	5,9 (3,4-10,1)
31-40	1.048	3.831,6	90	23,5 (19,1-28,9)
41-50	870	3.317,8	94	28,3 (23,1-34,7)
51-60	479	1.905,9	49	25,7 (19,4-34,0)
61-70	201	761,3	19	25,0 (15,9-39,1)
71-80	55	243,0	4	16,5 (6,2-43,9)
Gesamt	2.276 ^b	12.356,1	269	21,8 (19,3-24,5)
<i>gBRCA2</i> Mutationsträgerinnen				
≤ 20	30	44,0	0	0
21-30	329	1.046,0	5	4,8 (2,0-11,5)
31-40	625	2.136,1	23	10,8 (7,2-16,2)
41-50	669	2.365,0	65	27,5 (21,6-35,1)
51-60	384	1.437,2	44	30,6 (22,8-41,0)
61-70	174	610,2	14	22,9 (13,6-38,7)
71-80	68	274,6	6	21,9 (9,8-48,6)
Gesamt	1.610 ^b	7.913,1	157	19,8 (17,0-23,2)
Quelle: (28)				
a: Alter während des Follow-Up, Jede Frau konnte in mehr als einer Alterskategorie gelistet werden.				
b: Anzahl an Frauen, die in die Gesamtanalyse eingingen.				
<i>gBRCA</i> : <i>BRCA</i> Mutation in der Keimbahn; KI: Konfidenzintervall				

Anwendungsgebiet von Talazoparib

Talazoparib (Talzenna[®]) wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein (39).

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Die Herleitung der Anzahl der Patienten, für die eine Behandlung mit Talazoparib angezeigt ist, erfolgt in fünf Schritten (Abbildung 3-3).

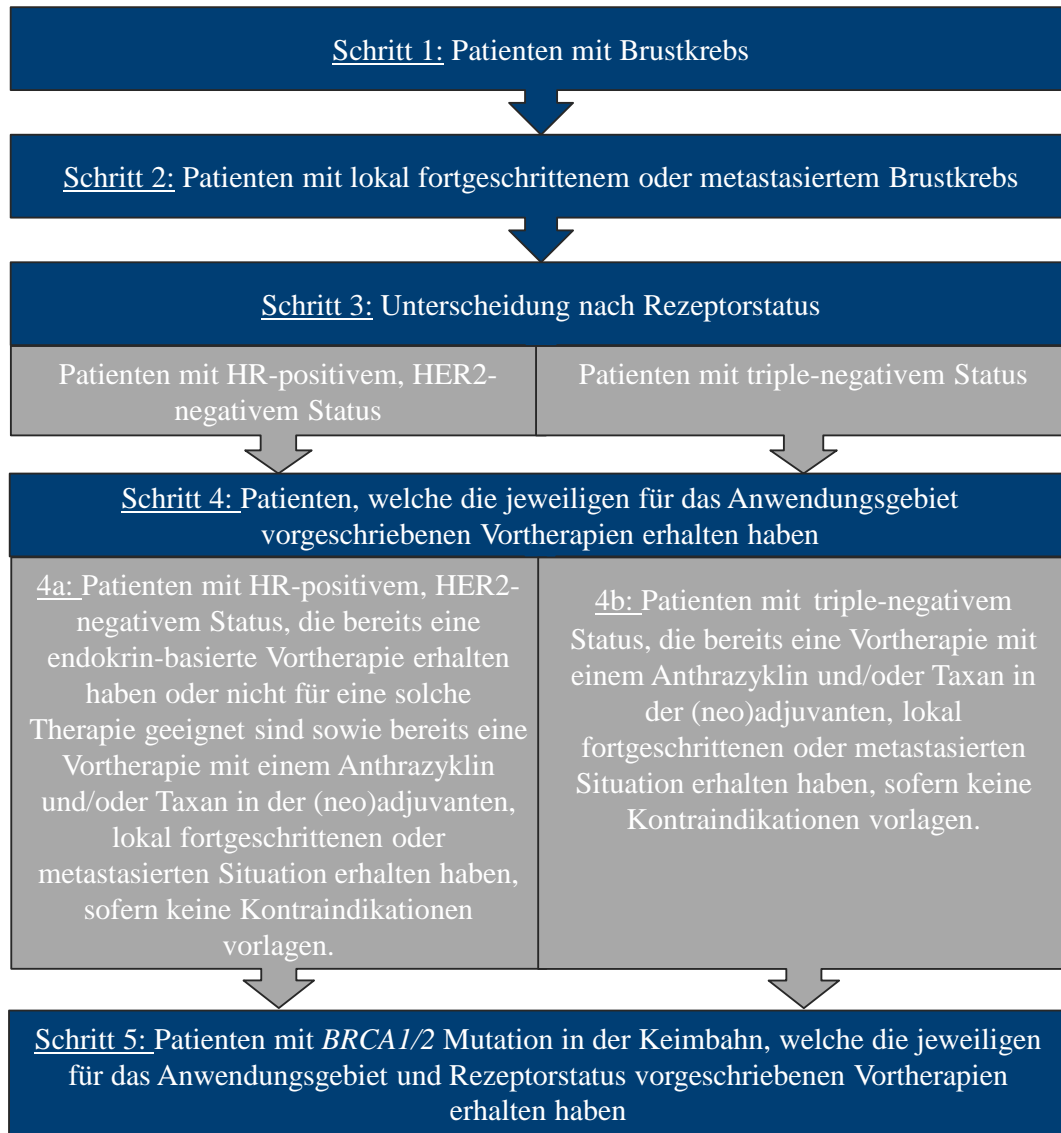


Abbildung 3-3: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Talazoparib

BRCA: BReastCAncer; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv

Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs gesamt

Zur Ableitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird von der Gesamtzahl der an Brustkrebs erkrankten Frauen und Männer in Deutschland ausgegangen. Die aktuell verfügbaren Daten für die Jahresprävalenz von Brustkrebs beziehen sich auf das Jahr 2016. Auf Basis dieser Daten prognostiziert das Robert Koch Institut (RKI) für das Jahr 2020 eine Inzidenz von 69.700 Brustkrebs-Neuerkrankungen für Frauen und 750 Brustkrebs-Neuerkrankungen für Männer (Tabelle 3-5). Die reinen Neuerkrankungen für das Jahr 2020 wurden als Untergrenze gewählt. Hierbei handelt es sich um ein häufig verwendetes und akzeptiertes Vorgehen zur Schätzung der Ausgangssituation für die weitere Herleitung der Zielpopulation.

Tabelle 3-5: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Deutschland, ICD-10 C50

	2015		2016		Prognose für 2020	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	600	69.630	710	68.950	750	69.700
rohe Erkrankungsrate ^a	1,5	167,7	1,7	165,2	1,8	167,6
standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	1,0	113,7	1,1	112,2	1,1	110,4
mittleres Erkrankungsalter ^c	72	64	72	64		
			5 Jahre		10 Jahre	
Prävalenz (2016)			2.600	313.500	4.200	584.900
absolute Überlebensrate (2015-2016) ^d			62	79 (78-82)	46	66 (65-69)
relative Überlebensrate (2015-2016) ^d			77	87 (86-90)	72	82 (81-86)
Quelle: (48) a: je 100.000 Personen. b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung. c: Median. d: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer). C50: bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]; ICD-10: Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision						

Als Obergrenze wurde die 5-Jahres Prävalenz mit 313.500 für Frauen und 2.600 für Männer (RKI für das Jahr 2016) zugrunde gelegt (Tabelle 3-5).

Bei der Addition der entsprechenden Werte für Frauen und Männer ergeben sich insgesamt als Untergrenze 70.450 und als Obergrenze 316.100 Patienten mit Brustkrebs (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs

Herleitungsschritt	Anteil	Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2020)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2016)
Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs			
Frauen		69.700	313.500
Männer		750	2.600
Gesamt		70.450	316.100

Bei der Herleitung der Zielpopulation werden die Erkrankungsfälle der Männer zur Vollständigkeit im 1. Schritt miteinbezogen, bei dem weiteren Vorgehen jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl nicht spezifisch adressiert.

Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Die Ableitung der Anzahl an Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfolgt auf Grundlage der geschätzten Anzahl der Brustkrebspatienten in Deutschland mit der Anzahl von Neuerkrankungen für 2020 (70.450) als Untergrenze und der 5-Jahres Prävalenz (316.100) als Obergrenze aus dem 1. Schritt. Der Begriff „lokal fortgeschritten oder metastasiert“ entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes fasst Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung zusammen, d. h. nicht mit kurativer Intention resektablem oder durch Strahlentherapie kurablem Primärtumor/ Lokalrezidiv oder einer vorliegenden Fernmetastasierung (UICC-Stadium IIIC und IV). Als nicht-kurabel wird für die Herleitung der Zielpopulation ein Lymphknotenbefall N3 (und damit UICC-Stadium IIIC) definiert durch ≥ 10 Lymphknoten der Axilla und/ oder Befall infra- oder supraclaviculärer Lymphknoten angesehen (7). Für die Patienten in diesem Stadium besteht ein extrem hohes Risiko für eine Metastasierung. Die Tumorausdehnung – für sich gesehen (z. B. T4 im UICC-Tumorstadium IIIB) – erlaubt hingegen keine verlässliche Prognose auf das mögliche Therapieziel (kurativ oder palliativ) und wird daher für die Herleitung der Zielpopulation vernachlässigt. Metastasierter Brustkrebs geht in die UICC-Klasse IV ein (7).

Die Anzahl an Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs für die Zielpopulation wird im Folgenden entsprechend UICC-IIIC und -IV abgeleitet.

Anteil de-novo-Metastasierungsrate

Für de-novo-Metastasierungen belaufen sich die Angaben auf 5-7,2 % der Neuerkrankungen basierend auf den Erkenntnissen der einzelnen Landesregister (9, 18, 26, 27, 43). Hierbei handelt es sich um klinische und/ oder epidemiologische Register auf Ebene der deutschen Bundesländer, die unter anderem Informationen zur Häufigkeit und Verteilung von Krebserkrankungen in der Bevölkerung, sowie Daten zur Diagnose, Behandlung und Überleben der Patienten sammeln. Die höchste Angabe mit 7,2 % bezieht sich dabei auf das Tumorregister Schleswig-Holstein (27) und wird den weiteren Berechnungen zugrunde gelegt. Dieser Ansatz stellt eher eine konservative Schätzung dar. Im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Analyse des Tumorregisters München (TRM) mit 8.228 eingeschlossenen Frauen, bei denen ein invasives Mammakarzinom zwischen dem Jahr 2000 und 2014 diagnostiziert wurde, erfolgte eine Auswertung der Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit des intrinsischen Subtyps. Den geringsten Grad primärer Fernmetastasierung wiesen gemäß dieser Analyse die Luminal A-like Tumore mit 2,6 %, gefolgt vom triplenegativen Subtyp mit 6,0 % und Luminal B-like (HER2-negativ) Subtyp mit 7,2 %, auf. Der höchste Anteil einer primären Metastasierung wurde für die HER2-positiven Subtypen Luminal B-like (HER2-positiv) mit 10,1 % und HER2-positiv (non-Luminal) mit 13,2 % registriert (50). Diese subtypenspezifische Analyse zeigt, dass die Subtypen der Zielpopulation (Luminal A-like, Luminal B-like [HER2-negativ], triplenegativ) mit ca. 3-7 % eine verhältnismäßig geringere Metastasierung bei Erstdiagnose aufweisen als die HER2-positiven Subtypen mit ca. 10-13 %. Da sich die Angabe von 7,2 % Patienten mit de-novo-Metastasierung des Tumorregisters Schleswig-Holstein auf die Gesamtheit aller Subtypen bezieht, ist bei dieser Angabe als Berechnungsgrundlage eher von einer Überschätzung und somit von einem konservativen Ansatz für die Herleitung der Zielpopulation auszugehen.

Anteil Metastasierungsrate im Verlauf

Die Wahrscheinlichkeiten der Entwicklung von Metastasen im Krankheitsverlauf, bezogen auf Patienten, die bei Primärdiagnose noch metastasenfrei waren (M0), sowie die Art der Metastasen haben sich im zeitlichen Verlauf gewandelt, wie eine Analyse von Daten des TRM aus den Jahren 1978-2008 belegt. Von insgesamt 33.771 in diesem Zeitraum erfassten M0-Patientinnen mit primärem Brustkrebs entwickelten 5.490 (16 %) innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose Metastasen (56). Eine weitere Unterteilung der Daten in 3 verschiedene Erhebungsphasen macht deutlich, dass der Anteil der Metastasierung rückläufig ist. Während in den Jahren 1978-1984 insgesamt 27 % der M0-Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre Metastasen entwickelten, waren es in den Jahren 1995-2003 nur noch 15 % ($p < 0,0001$). Diese Entwicklung wird dem flächendeckenden Screening sowie den verbesserten Behandlungsoptionen im adjuvanten Setting zugeschrieben. Zeitgleich treten häufiger Lebermetastasen und Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf, welche häufig mit einer hohen Letalität verbunden sind. Folglich hat sich die Prognose für Patienten trotz geringerer Metastasierungsraten, bislang nicht verbessert.

Die Metastasierungsrate ist abhängig von der Vorbehandlung in der (neo)adjuvanten Therapiesituation, in welcher in den letzten Jahren große therapeutische Erfolge erzielt wurden. Eine genaue Angabe zu einer derzeit aktuellen Metastasierungsrate ist aufgrund der dynamischen Therapiesituation schwer zu treffen. Für die Herleitung der Zielpopulation wird daher näherungsweise die aktuellste Metastasierungsrate von 11,7 % des TRM, bezogen auf den Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnose, herangezogen (50). In der oben genannten Analyse des TRM (siehe unter: Herleitungsschritt 2, Anteil de-novo-Metastasierung) ergibt sich nach subtypenspezifischer Auswertung eine kumulative 5-Jahresinzidenz für Metastasen bei Frauen mit primärer M0-Diagnose zwischen ca. 4 % für Luminal A-like Tumore und ca. 20 % für triplenegative Tumore (49). Damit stellt die für die Herleitung der Zielpopulation verwendete Metastasierungsrate von 11,7 % eine mittlere Annäherung an den subtypenübergreifenden Wert dar.

Aus einem Anteil von 7,2 % Patienten mit Metastasierung bei Erstdiagnose und einem subtypenübergreifenden Anteil von 11,7 % Patienten, die aus einer diagnostizierten M0-Erkrankung eine Metastasierung entwickeln, ergibt sich eine Metastasierungsrate von 18,9 %.

Anteil fortgeschrittener Brustkrebserkrankungen mit nicht-kurativer Intention

Patienten im fortgeschrittenen Stadium gemäß Anwendungsgebiet werden am besten durch einen Lymphknotenbefall von N3 und somit das UICC-Stadium IIIC abgebildet.

Eine entsprechende Differenzierung des UICC-Stadiums III in A, B und C erfolgte in den Krebsregistern von Baden-Württemberg (Jahresbericht 2009) und Hessen (Jahresbericht 2017). Im Jahresbericht 2009 des Krebsregisters von Baden-Württemberg wurden von 3.687 Brustkrebspatientinnen 132 Patientinnen dem Stadium IIIC zugeordnet. Dies entspricht einem Anteil von 3,6 % an allen Brustkrebserkrankungen mit bekanntem UICC-Stadium (26). Im Krebsregister Hessen wurden 94 Brustkrebs-Patientinnen von insgesamt 2.762 mit bekanntem UICC-Stadium dem Stadium IIIC zugeteilt, entsprechend einem Anteil von 3,4 % (22). Beide Auswertungen sind aufgrund des hohen Anteils von Fällen mit unbekanntem UICC-Stadium (Baden-Württemberg: 19,6 %; Hessen: 40,2 %) mit Unsicherheit behaftet, stellen jedoch nach aktuellem Kenntnisstand die bestverfügbaren Quellen aus Krebsregistern dar. Für die Herleitung der Zielpopulation wird ein konservativer Ansatz gewählt und der höchste Anteil, mit 3,6 % des Krebsregisters Baden-Württemberg verwendet.

Fazit Anteil lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

Zur Herleitung der Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs werden die Anteile für das lokal fortgeschrittene UICC-Stadium IIIC (3,6 %) und das metastasierte Stadium (18,9 %) addiert. Daraus ergibt sich gemäß der Herleitung eine Metastasierungsrate beim Mammakarzinom von 22,5 %. Bezogen auf die Patienten mit Brustkrebs insgesamt aus Schritt 1 ergibt sich somit eine Untergrenze von 15.851 und eine Obergrenze von 71.122 für Patienten im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium der Brustkrebserkrankung (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Herleitungsschritt	Anteil	Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2020)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2016)
Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs		70.450	316.100
Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs			
UICC-IIIC+IV	Anteile 3,6 % + 18,9 % = 22,5 %	15.851	71.122
Die Patientenzahlen in der Tabelle werden gerundet als ganze Zahlen angegeben, die prozentualen Anteile gerundet auf eine Nachkommastelle. Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation, welche der Nutzenbewertung beigefügt ist (40), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen. UICC: Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer			

Schritt 3: Unterscheidung in Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status und Patienten mit triplenegativem Status

Zur Erfassung des Anteils an Mammakarzinomen mit dem gemäß Anwendungsgebiet definierten Rezeptorstatus HER2-negativ, aus dem sich die beiden Subtypen HR-positiv, HER2-negativ und triplenegativ ergeben, wurde eine Auswertung herangezogen, die auf einem vom deutschen Forschungsnetzwerk PRAEGNANT aufgebauten multizentrischen Register für Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs beruht (10). Das prospektive Brustkrebsregister verfügt u. a. über eine zentrale Dokumentation von Patienten- und Tumorcharakteristika. Die Auswertung zum Datenschnitt 13. Mai 2019 schloss insgesamt 2.493 Patienten mit dokumentiertem molekularem Subtyp ein. Davon wiesen 356 Patienten ein Mammakarzinom des Subtyps TNBC, 1.184 Patienten des Subtyps Luminal A und 466 Patienten des Subtyps Luminal B auf. Im Kollektiv der 2.493 dokumentierten Patienten ergibt sich somit für Patienten mit triplenegativem Mammakarzinom ein Anteil von 14,3 % und mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom (Luminal A und Lunminal B) ein Anteil von 66,2 %. Für die weiteren Berechnungen werden diese beiden Subtypen in der Zielpopulation getrennt voneinander betrachtet und entsprechend der Anteil von 66,2 % für Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Rezeptorstatus und der Anteil von 14,3 % für Patienten mit triplenegativem Rezeptorstatus zugrunde gelegt.

Tabelle 3-8: Schritt 3: Unterscheidung in Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status und Patienten mit triplenegativem Status

Herleitungsschritt	Anteil	Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2020)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2016)
Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs		70.450	316.100
Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		15.851	71.122
Schritt 3			
HR-positiv, HER2-negativ	Anteil 66,2 %	10.491	47.072
triplenegativ	Anteil 14,3 %	2.263	10.156
Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben, die prozentualen Anteile gerundet auf eine Nachkommastelle. Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation, welche der Nutzenbewertung beigelegt ist (40), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

Schritt 4: Patienten, welche die jeweiligen für das Anwendungsgebiet vorgeschriebenen Vortherapien erhalten haben.

Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status

Bei Patienten mit fortgeschrittenem HER2-negativen Mammakarzinom und einem positiven HR-Status empfehlen die deutschen und europäischen Leitlinien grundsätzlich eine endokrin-basierte Therapie (5, 7, 25, 30). Bei Ansprechen auf die endokrin-basierte Behandlung sollte diese bis zur Progression weitergeführt werden (7, 30). Tritt eine Progression ein, können die Patienten mit alternativen endokrinen Wirkstoffen/ endokrin-basierten Regimen behandelt werden. Die Umstellung auf eine zytostatische Therapie sollte gemäß S3-Leitlinie erst nach Ausschöpfung der endokrin-basierten Therapieoptionen oder einem Nichtansprechen auf diese Therapieoptionen erfolgen (30). Eine Chemotherapie ist ausschließlich angezeigt, wenn eine schnelle Remission zur Abwendung ausgeprägter Symptome des betroffenen Organs bzw. die Abwendung eines drohenden Organausfalls notwendig ist oder bei Vorliegen einer primären oder erworbenen endokrinen Resistenz (30). Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf Patienten mit lokal fortgeschrittenem, inoperablen oder metastasiertem HER-negativen Brustkrebs, die zuvor bereits mit einem Anthrazyklin und/ oder Taxan d. h. mit einer Chemotherapie, behandelt wurden. Es wird daher bei der Herleitung der Zielpopulation davon ausgegangen, dass alle Patienten mit HR-positivem Status im Anwendungsgebiet entweder bereits eine endokrin-basierte Therapie in der vorangegangenen Behandlungssituation erhalten haben oder für eine solche Therapie nicht geeignet sind.

Zur Berechnung des Anteils der Patienten mit HR-positivem Status im Anwendungsgebiet, die bereits im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium eine Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/ oder Taxan erhalten haben, wurde eine Auswertung auf Basis des PRAEGNANT-Registers herangezogen: Die Auswertung umfasst die Versorgungssituation von 1.744 Patienten mit HER2-negativem, HR-positivem Status metastasiertem Brustkrebs an 47 Studienzentren, die zwischen Juli 2014 und März 2017 eingeschlossen wurden. In der Auswertung von Hartkopf et al. (2018), auf die sich hier für die Herleitung der Zielpopulation bezogen wird, wurde auf Basis dieser Registerdaten untersucht, mit welchen Therapien Patienten mit HER2-negativem, HR-positivem Status behandelt werden. Von 1.401 Patientinnen, welche die Einschlusskriterien für die Analyse erfüllten, wiesen 958 Patienten einen HER2-negativen, HR-positiven Status auf (21).

Die Analyse von Hartkopf et al. (2018) zeigte, dass 409 Patientinnen der 958 Patientinnen in der 1. Therapielinie des metastasierten Settings eine Chemotherapie erhielten (42,7 %) (21). Von diesen 409 Patientinnen hatten im kurativen (neo)adjuvanten Setting bereits 8,3 % eine Chemotherapie ohne endokrine Therapie und 29,3 % sowohl eine Chemotherapie als auch eine endokrine Therapie erhalten. Insgesamt wurden somit 37,6 % dieser Patientinnen bereits mit einer Chemotherapie behandelt. Die Analyse zeigte weiterhin, dass von den 958 Patientinnen 196 Patientinnen (20,5 %) in der 2. Therapielinie des metastasierten Settings eine Chemotherapie erhielten. Von diesen 196 Patientinnen hatten 30,1 % zuvor bereits eine Chemotherapie und keine endokrine Therapie bzw. 49,0 % eine Chemotherapie und eine endokrine Therapie erhalten. Insgesamt wurden somit 79,1 % der Patientinnen in der 2. Therapielinie des metastasierten Settings bereits zuvor mit einer Chemotherapie behandelt, wobei keine Unterscheidung nach früher oder fortgeschrittener Therapiesituation erfolgte. In der ≥ 3 . Therapielinie erhielten 314 Patientinnen der 958 Patientinnen im metastasierten Setting eine Chemotherapie (32,8 %). Von diesen 314 Patientinnen hatten 13,1 % zuvor bereits eine Chemotherapie und keine endokrine Therapie erhalten bzw. 65,3 % eine Chemotherapie und eine endokrine Therapie. Insgesamt wurden somit 78,4 % der Patientinnen in ≥ 3 . Therapielinie bereits zuvor mit einer Chemotherapie behandelt, wobei keine Unterscheidung nach (neo)adjuvanter oder fortgeschrittener Therapiesituation erfolgte.

Die Übertragung der von Hartkopf (2018) erfassten Versorgungslage von 1.744 Patientinnen aus dem PRAEGNANT-Register auf alle deutschen Brustkrebspatienten ist aufgrund des vergleichsweise kleinen Patientenkollektivs und der relativ kurzen Beobachtungszeit mit Unsicherheit behaftet. Aufgrund fehlender Daten zur Vorbehandlungssituation der Brustkrebspatienten z. B. aus epidemiologischen Registern wird das PRAEGNANT-Register dennoch als Quelle herangezogen, um die Anteile der jeweiligen Vortherapien im Anwendungsgebiet zumindest näherungsweise zu erfassen.

Da die aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien zur Behandlung eines Mammakarzinoms mit Indikation einer Chemotherapie in der 1. Therapielinie übereinstimmend bevorzugt eine Behandlung mit Anthrazyklinen oder Taxanen empfehlen (5, 7, 25, 30), wird für die Herleitung der Zielpopulation davon ausgegangen, dass alle Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, gemäß dem Label von Talazoparib, bereits mit einem Taxan und/ oder Anthrazyklin behandelt wurden, sofern keine Kontraindikationen vorlagen. Auch der G-BA geht bei der Festlegung der zVT von Talazoparib davon aus, dass Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der vorausgegangenen Chemotherapie in der Regel eine Taxan-/ oder Anthrazyklin-basierte Chemotherapie erhalten haben (14). Für die Herleitung der Zielpopulation werden daher die jeweiligen Anteile der Patienten mit zuvor erhaltener Chemotherapie für die einzelnen erfassten Therapielinien aus der Analyse von Hartkopf et al. (2018) verwendet und ihre entsprechenden Anteile an allen erfassten Patienten aufsummiert:

42,7 % Patienten in 1. Therapielinie
× 37,6 % mit chemotherapeutischer Vorbehandlung = 16,1 %

20,5 % Patienten in 2. Therapielinie
× 79,1 % mit chemotherapeutischer Vorbehandlung = 16,2 %

32,8 % Patienten in ≥ 3 . Therapielinie
× 78,4 % mit chemotherapeutischer Vorbehandlung = 25,7 %

Es lässt sich somit insgesamt über alle Therapielinien im fortgeschrittenen Stadium ein Anteil von 58,0 % Patienten errechnen, der zuvor mit einer Chemotherapie bzw. mit einem Taxan und/ oder Anthrazyklin behandelt wurde (Tabelle 3-9). Daraus ergibt sich bezogen auf die hergeleiteten unteren und oberen Werte aus dem vorherigen Schritt 3 für die Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status der Zielpopulation, die bereits eine endokrin-basierte Vortherapie erhalten haben oder nicht für eine solche Therapie geeignet sind sowie bereits eine Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/ oder Taxan in der (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten haben, eine Untergrenze von 6.083 Patienten und eine Obergrenze von 27.295 Patienten.

Tabelle 3-9: Schritt 4a: Patienten, welche die jeweiligen für das Anwendungsgebiet vorgeschriebenen Vortherapien erhalten haben

Herleitungsschritt	Anteil	Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2020)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2016)
Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs		70.450	316.100
Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		15.851	71.122
Schritt 3: Unterscheidung nach Rezeptorstatus			
HR-positiv, HER2-negativ		10.491	47.072
triplenegativ		2.263	10.156
Schritt 4a: <u>Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status</u> , die bereits eine endokrin-basierte Vortherapie erhalten haben oder nicht für eine solche Therapie geeignet sind sowie bereits eine Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan in der (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten haben			
Patienten, die bereits eine endokrin-basierte Vortherapie erhalten haben oder nicht für eine solche Therapie geeignet sind	Anteil 100 %		
Patienten mit Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/ oder Taxan	Anteil 58,0 % (16,1 % + 16,2 % + 25,7 %)		
Patienten, welche die vorgeschriebene Vortherapien erhalten haben, insgesamt	Anteil $100 \% \times 58,0 \% = 58,0 \%$	6.083	27.295
Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben, die prozentualen Anteile gerundet auf eine Nachkommastelle. Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation, welche der Nutzenbewertung beigefügt ist (40), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

Patienten mit triplenegativem Status

Die systemische Behandlung eines triplenegativen Mammakarzinoms fortgeschrittener Stadien erfolgt nach dem aktuellen Stand der deutschen und europäischen Leitlinien aufgrund fehlender prädiktiver Biomarker grundsätzlich mit einem chemotherapeutischen Ansatz (7). Um den Anteil von Patienten mit triplenegativem Status zu erfassen, die bereits ein Anthrazyklin und/ oder Taxan zur Behandlung eines Mammakarzinoms erhalten haben, wurden zunächst Informationen zu den Anteilen der Patienten in den einzelnen Therapielinien herangezogen.

Die AGO Organkommission Mamma führt 2-jährlich eine repräsentative Zentrumsbefragung zur derzeitigen Versorgungslage von Mammakarzinom-Patientinnen durch, in der zuletzt (Jahr 2018) 15 % aller in Frage kommender Einrichtungen in Deutschland erfasst wurden. Gemäß der 2018 aktualisierten Daten der Zentrumsbefragung befinden sich von insgesamt 1425 dokumentierten Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom – bezogen auf das metastasierte Setting – 821 Patientinnen (57,6 %) in der 1. Therapielinie, 378 Patientinnen (26,5 %) in der 2. Therapielinie und 226 Patientinnen (15,9 %) in der 3. Therapielinie (23). Hierbei ist zu beachten, dass die Auswertung nicht differenziert nach Rezeptorstatus der Patienten vorliegt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass diese Anteile auch auf den triplenegativen Subtyp übertragbar sind. In einer Auswertung des PRAEGNANT-Registers mit insgesamt 356 Patienten mit triplenegativem inoperablen fortgeschrittenen/ metastasierten Mammakarzinom waren 179 Patienten in der 1. Therapielinie und 142 Patienten in ≥ 1 . Therapielinie (10). Somit ergibt sich in der Auswertung des PRAEGNANT-Registers ein Anteil von 55,8 % Patienten in 1. Therapielinie. Von den 356 Patienten dokumentierten Patienten werden 9,8 % nicht in Therapielinien unterteilt. Für die Herleitung der Zielpopulation wird der Anteil von 57,6 % der AGO Organkommission Mamma verwendet. Unter der Annahme, dass alle Patienten gemäß Leitlinienempfehlung in der Erstlinie eine Chemotherapie erhalten haben, wird somit für die Herleitung der Zielpopulation ein Anteil von 42,4 % angenommen, der bereits im metastasierten Setting eine Chemotherapie erhalten hat.

Zu diesem Anteil von 42,4 % in 2.-3. Therapielinie werden diejenigen Patienten hinzugerechnet, die sich in 1. Therapielinie befinden, aber im (neo)adjuvanten Setting bereits eine Chemotherapie erhalten haben. Für die Schätzung dieses Anteils wird eine Auswertung auf Basis des Tumorregisters Mammakarzinom herangezogen, die Informationen zu den Therapielinien und den jeweiligen Vortherapien erfasst. Die prospektive deutsche Kohortenstudie Tumour Registry Breast Cancer (TMK) schloss bis zum Jahr 2016 mehr als 4.500 Brustkrebspatientinnen ein, die Hälfte davon wies eine metastasierte oder inoperable lokal fortgeschrittene Erkrankung auf. In der Auswertung von Fietz et al. (2017), auf die sich hier für die Herleitung der Zielpopulation bezogen wird, wurden mit einem Datenschnitt von Ende Oktober 2015 aus dem TMK 1.584 Patientinnen mit Brustkrebs eingeschlossen, die sich in der 1. Therapielinie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befanden (13).

Von 1.395 der 1.584 Patientinnen lagen Informationen zum Rezeptorstatus vor, 198 der 1.395 Patienten (14,2 %) hatten einen triplenegativen Status. Für dieses Patientenkollektiv mit triplenegativem Status liegen weitere Informationen hinsichtlich des Zeitpunkts der Metastasierung und einer etwaigen Vortherapie vor. Eine Metastasierung bei Diagnose (M1) lag bei 22,2 % der 198 Patientinnen mit triplenegativem Status vor. Bei 10,6 % konnte keine Aussage zu Fernmetasen getroffen werden bzw. bei weiteren 7,1 % ist die Diagnose fehlend/ unbekannt. Für 48,5 % der Patienten mit triplenegativem Status wurde eine vorherige (neo)adjuvante Therapie dokumentiert. Für die Herleitung der Zielpopulation wird davon ausgegangen, dass bei allen Patienten, bei denen bei Erstdiagnose keine Metastasen nachgewiesen wurden, eine (neo)adjuvante Chemotherapie für das triplenegative Mammakarzinom eingesetzt wurde. Somit wird basierend auf den Angaben der Auswertung von Fietz et al. (2017) ein Anteil von 77,8 % herangezogen. Dies ist potenziell eine Überschätzung der Zielpopulation, da in der Auswertung nur für 48,5 % eine (neo)adjuvante Therapie dokumentiert werden konnte und weiterhin davon ausgegangen wird, dass alle Patienten eine Chemotherapie als (neo)adjuvante Therapie erhalten haben. In einer Auswertung basierend auf Registerdaten der Schweiz erhielten 82,2 % der Patienten mit triplenegativem Status eine (neo)adjuvante Chemotherapie (41).

Die Übertragung der Daten der Zentrumsbefragung der AGO Organkommission Mamma und der TMK-Auswertung von Fietz et al. (2017) zur Versorgungslage auf alle deutschen Brustkrebspatienten ist mit Unsicherheit behaftet. Wie schon bei der Herleitung der Vortherapien der Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status beschrieben, wurden jedoch keine geeigneten Daten zur Vorbehandlungssituation der Brustkrebspatienten z. B. aus epidemiologischen Krebsregistern identifiziert, sodass die genannten Quellen der AGO-Zentrumsbefragung und des TMK-Registers herangezogen werden, um die Anteile der jeweiligen Vortherapien im Anwendungsgebiet näherungsweise zu erfassen.

Analog zum vorherigen Abschnitt zu Patienten mit HR-positivem Status wird aufgrund der aktuellen deutschen und europäischen Leitlinienempfehlungen zur Behandlung eines Mammakarzinoms davon ausgegangen, dass alle Patienten, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben, mit Anthrazyklinen oder Taxanen behandelt wurden, sofern keine Kontraindikationen vorlagen (5, 7, 25, 30).

Für den Anteil an den mit Anthrazyklinen oder Taxanen vorbehandelten Patienten in 1. Therapielinie ergeben sich somit:

$$\begin{aligned} &57,6 \% \text{ Patienten in 1. Therapielinie} \\ &\times 77,8 \% \text{ Patienten mit chemotherapeutischer Vorbehandlung} = 44,8 \% \end{aligned}$$

Dieser Anteil von 44,8 % vorbehandelter Patienten in 1. Therapielinie im fortgeschrittenen Stadium wird zu dem Anteil von 42,4 % vorbehandelter Patienten in 2.-3. Therapielinie addiert.

Somit ergibt sich insgesamt ein Anteil von 87,2 % vorbehandelter Patienten mit triplenegativem Karzinom. Bezogen auf die hergeleiteten unteren und oberen Werte aus dem vorherigen Schritt 3 Patienten mit triplenegativem Karzinom der Zielpopulation, die bereits eine Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan in der (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten haben, ergibt sich somit unter Anwendung der 87,2 % eine Untergrenze von 1.974 Patienten und eine Obergrenze von 8.857 Patienten.

Tabelle 3-10: Schritt 4b: Patienten, welche die jeweiligen für das Anwendungsgebiet vorgeschriebenen Vortherapien erhalten haben

Herleitungsschritt	Anteil	Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2020)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2016)
Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs		70.450	316.100
Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		15.851	71.122
Schritt 3: Unterscheidung nach Rezeptorstatus			
HR-positiv, HER2-negativ		10.491	47.072
triplenegativ		2.263	10.156
Schritt 4a: <u>Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status</u> , die vorgeschriebene Vortherapien erhalten haben		6.083	27.295
Schritt 4b: <u>Patienten mit triplenegativem Status</u> , die bereits eine Vortherapie mit einem Anthrazyklin und/oder Taxan in der (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten haben			
Patienten mit triplenegativem Status, die vorgeschriebene Vortherapien erhalten haben insgesamt	Anteil 42,4 % + 44,8 % = 87,2 %	1.974	8.857
Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben, die prozentualen Anteile gerundet auf eine Nachkommastelle. Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation, welche der Nutzenbewertung beigefügt ist (40), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

Schritt 5: Patienten mit BRCA1/2 Mutation in der Keimbahn, welche die jeweiligen für das Anwendungsgebiet und Rezeptorstatus vorgeschriebenen Vortherapien erhalten haben

Es liegen zum aktuellen Stand nur wenige Daten zum Anteil der Patienten mit einem *gBRCA* mutierten Mammakarzinom vor, die Auskunft über den Rezeptorstatus und die Art der Mutation liefern.

Für die deutsche Bevölkerung liegen differenzierte Daten aus dem PRAEGNANT-Register vor (12) sowie Auswertungen, die sich ausschließlich auf das Patientenkollektiv mit triplenegativem Status (44) bzw. auf ein Patientenkollektiv mit familiärem Risiko beziehen. Für die Herleitung der Zielpopulation wird die Auswertung auf Basis des PRAEGNANT-Registers herangezogen.

Zum Datenschnitt der Auswertung von Fasching et al. (2017) im November 2016 wurden insgesamt 1.616 Patienten mit metastasiertem Brustkrebs in das PRAEGNANT-Register eingeschlossen und davon 1.462 Patienten genotypisiert. Eine *gBRCA1* Mutation wurde bei 20 dieser Patienten und eine *gBRCA2* Mutation bei 43 dieser Patienten nachgewiesen. Der Anteil einer *gBRCA* Mutation lag in diesem Patientenkollektiv mit bekanntem Mutationsstatus somit insgesamt bei 4,3 %. Dieser Anteil liegt in einem Bereich, der sich mit Daten internationaler Studien deckt. In einer Meta-Analyse von 70 Studien lag die Prävalenz einer *gBRCA* Mutation bei Frauen mit Brustkrebs bei 3 % (38). Eine differenzierte Auswertung der PRAEGNANT-Registerdaten nach molekularem Subtyp zeigt die höchste Mutationsrate bei Patienten mit einem Mammakarzinom des Subtyps triplenegativ mit 9,5 % und vergleichsweise niedrigere Mutationsraten der Subtypen Luminal A-like mit 4,4 % und Luminal B-like mit 4,7 % sowie die niedrigste Mutationsrate des Subtyps HER2-positiv mit 2,6 % (12). Für die Herleitung der Zielpopulation wird daher die subtypenspezifische Mutationsrate nach Fasching et al. (2017) herangezogen. Für die Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status wird der Mittelwert der beiden Subtypen Luminal A-like und Luminal B-like und somit ein Anteil von 4,6 % verwendet, da beide intrinsischen Subtypen Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status umfassen. Somit ergibt sich, bezogen auf die hergeleiteten unteren und oberen Werte aus den vorherigen Schritten 4, für Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status der Zielpopulation unter Anwendung der *gBRCA* Mutationsrate von 4,6 % eine Untergrenze von 276 Patienten und eine Obergrenze von 1.241 Patienten sowie für Patienten mit triplenegativem Status der Zielpopulation unter Anwendung der *gBRCA* Mutationsrate von 9,5 % eine Untergrenze von 187 Patienten und eine Obergrenze von 841 Patienten.

Tabelle 3-11: Schritt 5: Patienten mit *BRCA1/2* Mutation in der Keimbahn

Herleitungsschritt	Anteil	Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2020)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2016)
Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs		70.450	316.100
Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs		15.851	71.122
Schritt 3: Unterscheidung nach Rezeptorstatus			
HR-positiv, HER2-negativ		10.491	47.072
triplenegativ		2.263	10.156
Schritt 4a: <u>Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status</u> , welche die vorgeschriebene Vortherapien erhalten haben		6.083	27.295
Schritt 4b: <u>Patienten mit triplenegativem Status</u> , welche die vorgeschriebene Vortherapien erhalten haben		1.974	8.857
Schritt 5: Patienten mit <i>BRCA1/2</i> Mutation in der Keimbahn			
<u>Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status mit <i>BRCA1/2</i> Mutation in der Keimbahn im Anwendungsgebiet</u>	Anteil Luminal A-like: 4,4 % Luminal B-like: 4,7 % Mittelwert (Luminal A und B): 4,6 %	276	1.241
<u>Patienten mit triplenegativem Status mit <i>BRCA1/2</i> Mutation in der Keimbahn im Anwendungsgebiet</u>	Anteil 9,5 %	187	841
Patienten mit <i>BRCA1/2</i> Mutation in der Keimbahn im Anwendungsgebiet insgesamt		464	2.083

Herleitungsschritt	Anteil	Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2020)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2016)
<p>Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben, die prozentualen Anteile gerundet auf eine Nachkommastelle. Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation, welche der Nutzenbewertung beigelegt ist (40), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen.</p> <p><i>BRCA</i>: BReastCAncer; <i>HER2</i>: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; <i>HR</i>-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>			

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 die Angabe von Quellen.

Die Brustkrebsinzidenz stieg in Deutschland seit 1998 stetig an und ist seit 2009 erstmals leicht rückläufig (48) (siehe Abbildung 3-1). Dieser beobachtete Rückgang der Brustkrebsneuerkrankungen könnte durch das deutschlandweit ab dem Jahr 2005 implementierte Mammographie-Screening-Programm bedingt sein. Mit der Einführung eines solchen Programms werden, zusätzlich zu den auch ohne Screening erfassten, symptomatisch auftretenden Tumoren, viele Karzinome in einem asymptomatischen Stadium entdeckt, sodass die Inzidenz zunächst ansteigt. In den Folgejahren sinkt die Neuerkrankungsrate dagegen wieder, da Tumore, die zu diesem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, bereits frühzeitig durch das Screening entdeckt wurden.

Im Vergleich dazu waren in den USA in den Jahren von 2006 bis 2015 keine oder nur geringfügige Veränderungen bei Neuerkrankungs- und Mortalitätsraten erkennbar (53).

Dank der Verbesserungen in der Früherkennung und der Fortschritte in der Therapie haben sich zum einen die Überlebenschancen erhöht, zum anderen zeichnet sich ein Rückgang in der Erkrankungsrate fortgeschrittener Tumore ab (48). In welchem Maß eine weitere Optimierung der Vorsorge und der Behandlung der Primärerkrankung zu einer weiteren Senkung der Metastasierungsrate und damit einer Reduzierung der Zielpopulation führen kann, kann nicht abgeschätzt werden.

Wie schwierig Prognosen zu treffen sind zeigt auch die Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ (KID) des RKI. Während in der Ausgabe aus dem Jahr 2013 ein Anstieg der Brustkrebserkrankung von rund 70.340 Fällen im Jahr 2010 auf 75.200 Fälle im Jahr 2014 prognostiziert wurde (45), war der tatsächliche Trend eher rückläufig (69.220 im Jahr 2014) (47). In der darauffolgenden KID-Ausgabe 2015 wurde die Prognose nach unten korrigiert und zeigte mit 65.500 Brustkrebserkrankungen für das Jahr 2016 eine deutlich abnehmende Tendenz (46). Der tatsächliche Trend war mit 68.950 Neuerkrankungen im Jahr 2016 jedoch nur leicht abnehmend. In der KID-Ausgabe 2017 wurden für das Jahr 2018 mit 71.900 Neuerkrankungen wieder deutlich mehr Brustkrebsfälle prognostiziert (47). In der aktuellen KID-Ausgabe 2019 hingegen liegt die Prognose mit 69.630 Brustkrebserkrankungen für das Jahr 2020 wieder niedriger (48).

Da der vorübergehende Anstieg in der Inzidenzrate des Brustkrebses durch die frühere Erfassung der Erkrankung im Rahmen des Screening-Programms erklärt wird und sich die entsprechenden Zahlen in den USA dementsprechend nicht verändert haben, ist von einer gleichbleibenden Brustkrebsinzidenz in Deutschland auszugehen. Die Metastasierungsrate ist zwar in den letzten Jahren gesunken, dennoch wird die weitere Entwicklung der Rate durch die Nicht-Vorhersehbarkeit weiterer Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung gegenwärtig näherungsweise als gleichbleibend angenommen.

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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)
Talazoparib als Monotherapie	464 bis 2.083	407 bis 1.826
Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Gemäß GKV-Jahresbericht 2018 betrug die Anzahl der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten 72.781.399 (4). Die zum Stichtag 31. Dezember 2018 errechnete Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung laut Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des statistischen Bundesamts beträgt 83.019.213 (51).

Das Verhältnis der Anzahl von Patienten, die in der GKV versichert sind, zur Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung für das Jahr 2018 beträgt demnach:

$$\frac{72.781.399}{83.019.213} = 87,7 \%$$

Untere Grenze – Inzidenz

Analog zu Abschnitt 3.2.3 wird die prognostizierte Inzidenz des RKI für das Jahr 2020 als untere Grenze gewählt. Da sich diese Angabe vom RKI nur auf die Gesamtbevölkerung und nicht auf die GKV-versicherten Patienten bezieht, wird hier die prognostizierte Inzidenz (Summe der entsprechenden Angaben für Männer und Frauen) aus Abschnitt 3.2.3 (70.450) mit dem oben ermittelten Anteil von 87,7 % multipliziert. Es ergibt sich somit eine Anzahl von 61.762 GKV-versicherten Patienten.

Obere Grenze – 5-Jahres Prävalenz

Analog zu Abschnitt 3.2.3 wird als obere Grenze die 5-Jahres Prävalenz des RKI für das Jahr 2016 herangezogen. Da sich auch diese Angabe vom RKI nur auf die Gesamtbevölkerung und nicht auf die GKV-versicherten Patienten bezieht, wird hier die 5-Jahres Prävalenz aus Abschnitt 3.2.3 (316.100) mit dem oben ermittelten Anteil von 87,7 % multipliziert. Es ergibt sich somit eine Anzahl von 277.118 GKV-versicherten Patienten.

Aus der geschätzten Anzahl von GKV-versicherten Neuerkrankungen für 2020 (61.762) als Unter- und der 5-Jahres Prävalenz (277.188) als Obergrenze folgt die weitere Ableitung der GKV-Versicherten in der Zielpopulation in den Schritten 2-5 unter Anwendung der zuvor schon unter Abschnitt 3.2.3 für die Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung herangezogenen prozentualen Anteilen und unter Zugrundelegung der entsprechenden Begründungen. Die Schritte zur Ableitung der GKV-Versicherten in der Zielpopulation sind in der folgenden Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: GKV-Versicherte in der Zielpopulation

Herleitungsschritt	Anteil	Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2020)	Oberer Wert (5-Jahres Prävalenz 2016)
Schritt 1: Patienten mit Brustkrebs in der GKV		61.762	277.118
Schritt 2: Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in der GKV	22,5 %	13.896	62.351
Schritt 3: Unterscheidung der Patienten in der GKV nach Rezeptorstatus			
HR-positiv, HER2-negativ	66,2 %	9.197	41.267
triplenegativ	14,3 %	1.984	8.903
Schritt 4a: <u>Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Status</u> in der GKV, die vorgeschriebene Vortherapien erhalten haben	58,0 %	5.333	23.929
Schritt 4b: <u>Patienten mit triplenegativem Status</u> in der GKV, die vorgeschriebene Vortherapien erhalten haben	87,2 %	1.730	7.765
Schritt 5: Patienten in der GKV mit <i>BRCA1/2</i> Mutation in der Keimbahn im Anwendungsgebiet	Mittelwert (Luminal A und B): 4,6 % Triplenegativ: 9,5 %	407	1.826
<p>Die Patientenzahlen in der Tabelle werden als ganze Zahlen angegeben, die prozentualen Anteile gerundet auf eine Nachkommastelle. Zur weiteren Berechnung der Zielpopulation, welche der Nutzenbewertung beigefügt ist (40), wurden nicht gerundete Zahlen verwendet. Daher kann es aufgrund des Rundens der Zahlen zu Diskrepanzen der Werte innerhalb der Tabelle kommen.</p> <p><i>BRCA</i>: BReastCAnker; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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
Talazoparib als Monotherapie	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{a,b} .	beträchtlich	407 bis 1.826
<p>a: Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet.</p> <p>b: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.</p> <p><i>BRCA</i>: BREastCAncer; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Berechnung der Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation erfolge auf Basis der Angaben des RKI für Brustkrebs in Deutschland (48). Ausgehend von der prognostizierten Inzidenz für das Jahr 2020 als Untergrenze (70.450) und der 5-Jahres Prävalenz aus dem Jahr 2016 als Obergrenze (316.100), wurden die Kriterien der Zielpopulation als prozentuale Anteile in weiteren 4 Schritten abgeleitet (siehe Abschnitt 3.2.3). Um von der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung auf die GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation zu schließen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ermittelt, und dieses Verhältnis erneut auf die Ableitung angewendet (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für die Zielpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet wird auf Grundlage der Daten aus der Studie EMBRACA ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Talazoparib gegenüber der zVT abgeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Leitlinien, offizielle Krebsregister und Forschungsnetzwerke, Fachliteratur und Übersichtsarbeiten zu Epidemiologie, Diagnostik, Verlauf und Therapie des Mammakarzinoms im Allgemeinen sowie des HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms mit gBRCA1/2 Mutation im Speziellen und Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed zu einzelnen Fragestellungen und Substanzen herangezogen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. American Joint Committee on Cancer (AJCC). Breast, Chapter 48. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. 2017.
2. Bässler R, Bocker W, Hermanek P, Pickartz H, Prechtel K, Schauer A, et al. Die gegenwärtige Situation des Gradings beim Mammakarzinom [Current status of grading in breast cancer]. *Pathologe*. 1992;13(3):130-4.
3. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers Identified in a Risk Evaluation Program. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(18):1365-72.
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung, Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2017. 2018.
5. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol*. 2018;29(8):1634-57.
6. Compton C, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH. AJCC Cancer Staging Atlas. Springer-Verlag New York Inc; 2012.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau, Leitlinie ICD-10: C50.0 - 50.9 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
8. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
9. Epidemiologisches Krebsregister Saarland und Epidemiologisches Krebsregister Rheinland-Pfalz (Hrsg.). Brustkrebs - Daten und Trends zu Inzidenz, Mortalität und Überlebenszeiten im Saarland und in Rheinland-Pfalz, Ergebnisse der Epidemiologischen Krebsregister Saarland und Rheinland-Pfalz 1998 - 2000. 2006.
10. Fasching PA, Belleville, E., PRAEGNANT Breast Cancer, Advanced/Metastatic, Prospective Academic Translational Research Network for the Optimization of the Oncological Health Care Quality in the Adjuvant and Advanced/Metastatic Setting: Health Care Research, Pharmacogenomics, Biomarkers, Health Economics, 2nd Interim-Report (Auswertung für Pfizer). 2019.
11. Fasching PA, Brucker SY, Fehm TN, Overkamp F, Janni W, Wallwiener M, et al. Biomarkers in Patients with Metastatic Breast Cancer and the PRAEGNANT Study Network. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(1):41-50.

12. Fasching PA, Chunling H, Hart SN, Polley EC, Lee KY, Gnanolivu RD, et al. Cancer Predisposition Genes in metastatic breast cancer – Association with metastatic pattern, prognosis, patient and tumor characteristics. 2017.
13. 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.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-255, Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 2019.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL). 2020.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Eribulin (neues Anwendungsgebiet). Beschluss vom 22. Januar 2015. 2015.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ). Beschluss vom 16. Januar 2020. 2020.
18. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Herausgeber). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters - Jahresbericht -. 2015.
19. 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.
20. Hanf V, Hanf D. Reproduction and breast cancer risk. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(6):398-405.
21. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2018;37:42-51.
22. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017, Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. 2017.

23. Jackisch C, Untch M, Jaeger A, Lamparter C, Lichtenegger W, Loibl S, et al. Die Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in Deutschland 2016, Eine Qualitätssicherungsinitiative der AGO Kommission Mamma, Erhebung von Zentrumsdaten (Behandlungsvolumen) und Dokumentation der Behandlungsverläufe, Frühjahr 2016. 2016.
24. Johnston SR. Living with secondary breast cancer: coping with an uncertain future with unmet needs. *European journal of cancer care*. 2010;19(5):561-3.
25. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2020.
26. Krebsregister Baden-Württemberg - Epidemiologisches Krebsregister. Krebs in Baden-Württemberg, Jahrsbericht 2009. 2012.
27. Krebsregister Schleswig Holstein - Institut für Krebs Epidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein, Band 11, Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2012 bis 2014. 2017.
28. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-16.
29. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari V, et al. Prognostic factors in 1,038 women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(12):2012-9.
30. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)), Deutsche Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF Registernummer: 032-045OL. 2020.
31. Majeed W, Aslam B, Javed I, Khaliq T, Muhammad F, Ali A, et al. Breast cancer: major risk factors and recent developments in treatment. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(8):3353-8.
32. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
33. Mitri ZI, Jackson M, Garby C, Song J, Giordano SH, Hortobagyi GN, et al. BRCAPRO 6.0 Model Validation in Male Patients Presenting for BRCA Testing. *Oncologist*. 2015;20(6):593-7.
34. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2008;27:32.
35. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *The breast journal*. 2013;19(3):285-92.

36. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, Bernstein JL, Malhotra J, Novetsky Friedman D, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(21):2217-23.
37. Müller V, Nabieva N, Haberle L, Taran FA, Hartkopf AD, Volz B, et al. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2018;37:154-60.
38. Nelson HD, Fu R, Goddard K, Mitchell JP, Okinaka-Hu L, Pappas M, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: a Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation, Evidence Synthesis. Evidence Synthesis No. 101. AHRQ Publication No. 12-05164-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2013.
39. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna® 0,25 mg /1 mg Hartkapseln (Stand März 2020). 2020.
40. Pfizer Pharma GmbH. Daten und Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz sowie zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation. 2020.
41. Rapiti E, Pinaud K, Chappuis PO, Viassolo V, Ayme A, Neyroud-Caspar I, et al. Opportunities for improving triple-negative breast cancer outcomes: results of a population-based study. *Cancer Med.* 2017;6(3):526-36.
42. Reed E, Corner J. Defining the illness trajectory of metastatic breast cancer. *BMJ supportive & palliative care.* 2015;5(4):358-65.
43. Registerstelle des Bremer Krebsregisters. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011, 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters. 2014.
44. Rhiem K, Engel C, Engel J, Niederacher D, Sutter C, Raymonda V-M, et al. BRCA1/2 mutation prevalence in triple-negative breast cancer patients without family history of breast and ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(15 Suppl):1090.
45. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2009/2010. 2013.
46. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2011/2012. 2015.
47. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017.
48. Robert Koch Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019.
49. Schrodi S, Eckel R, Hölzel D, Schubert-Fritschle G, Engel J. Outcome für Mammakarzinom-Patientinnen in Abhängigkeit von molekularen Subtypen, definiert anhand von Surrogatparametern - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Krebsregisterdaten. 2017.
50. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen (Tumorregister München (TRM)). 2016.

51. Statistisches Bundesamt (Destatis). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes, Stichtag 31.12.2018 (Code: 12411-0001) 2018 [updated 03.04.2020. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=statistikTabellen&selectionname=12411>].
52. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International journal of biological sciences*. 2017;13(11):1387-97.
53. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) Program. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. 2020 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>].
54. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-37.
55. Ufen MP, Kohne CH, Wischneswky M, Wolters R, Novopashenny I, Fischer J, et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Ann Oncol*. 2014;25(1):95-100.
56. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128(3):795-805.
57. van der Groep P, Bouter A, van der Zanden R, Siccama I, Menko FH, Gille JJ, et al. Distinction between hereditary and sporadic breast cancer on the basis of clinicopathological data. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(6):611-7.
58. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res*. 2008;10(4):R65.

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 3-24 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-15 bis 3-24 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Talazoparib	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{b,c}	Kontinuierlich, 1 x tägl., oral, Hartkapsel	365	365 Tage, jeweils 1 x tägl., oral
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Eribulin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 und 8: 1 x tägl.	17	2 Tage, jeweils 1 x tägl., i.v., an Tag 1 und 8
Capecitabin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1 bis 14: 2 x tägl.	17	14 Tage, jeweils 2 x tägl., oral, gefolgt von 7-tägiger Therapiephase
Vinorelbin (i.v.)	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	In Zyklen: 1 Zyklus = 7 Tage Tag 1: 1 x tägl.	52	1 Tag, jeweils 1 x tägl., i.v., alle 7 Tage

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Vinorelbin (oral, Weichkapsel)	Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	In Zyklen: 1 Zyklus = 7 Tage Tag 1: 1 x tägl.	52 (3/49)	1 Tag, jeweils 1 x tägl., oral, alle 7 Tage
Doxorubicin	Mammakarzinom	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x tägl.	5-11 ^d	1 Tag, jeweils 1 x tägl., i.v., alle 3 Wochen
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1: 1 x tägl.	13	1 Tag, jeweils 1 x tägl., i.v., alle 4 Wochen
Epirubicin	Mammakarzinom	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x tägl.	10-16 ^e	1 Tag, jeweils 1 x tägl., i.v., alle 3 Wochen
Docetaxel	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x tägl.	17	1 Tag, jeweils 1 x tägl., i.v., alle 3 Wochen
Paclitaxel	Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x tägl.	17	1 Tag, jeweils 1 x tägl., i.v., alle 3 Wochen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	In Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x tägl.	17	1 Tag, jeweils 1 x tägl., i.v., alle 3 Wochen
<p>Quelle: (1, 3, 5, 6, 9, 10, 15-18, 21, 25, 30, 31)</p> <p>a: Bei kontinuierlicher Behandlung, die täglich anzuwenden ist, wird als Behandlungsdauer pro Patient und Jahr 365 Tage angesetzt.</p> <p>b: Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet.</p> <p>c: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.</p> <p>d: Basierend auf einer Dosierung von 50-80 mg/m² KOF und einer maximalen kumulativen Dosis von 450 - 550 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation (6, 15, 30).</p> <p>e: Basierend auf einer Dosierung von 60-90 mg/m² KOF und einer maximalen kumulativen Dosis von 900-1.000 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation (17, 31).</p> <p>BRCA: BReastCAncer; bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PEG: polyethylenglykolisiert tägl.: täglich</p> <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-15 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Der G-BA hat für das vorliegende Anwendungsgebiet von Talazoparib eine Chemotherapie mit Capecitabin, Eribulin oder Vinorelbin oder eine Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie (Nur für Patienten, die noch keine Anthrazyklin- und Taxan-haltige Therapie erhalten haben oder für die eine erneute Anthrazyklin- oder Taxan-haltige Therapie infrage kommt), festgelegt (11, 12, 25). Es wird sich daher bei der Berechnung der Kosten der zVT auf den Behandlungsmodus der Monotherapie beschränkt. Die Angaben zum Behandlungsmodus der jeweiligen zVT basieren auf den offiziellen Angaben in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (1, 3, 5, 6, 9, 10, 15-18, 21, 25, 30, 31).

In der Studie EMBRACA konnte im Vergleichsarm neben den Optionen Capecitabin, Eribulin und Vinorelbin auch Gemcitabin vom Prüfarzt als Chemotherapie gewählt werden. Gemcitabin ist in Deutschland als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen und wurde vom G-BA nicht als zVT festgelegt. Die Kosten einer Monotherapie mit Gemcitabin werden daher im Folgenden nicht dargestellt.

Angaben zum Behandlungsmodus

Talazoparib

Talazoparib als Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein (25). Die empfohlene Dosis von Talazoparib beträgt einmal täglich 1 mg p.o. Die Therapie sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden.

Eribulin

Eribulin ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten. Die Verabreichung der empfohlenen Dosis Eribulin als gebrauchsfertige Lösung von 1,23 mg/m² Körperoberfläche (KOF) erfolgt gemäß Fachinformation an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus jeweils über eine Dauer von 25 Minuten i.v. (9).

Capecitabin

Gemäß Fachinformation wird Capecitabin angewendet als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1.250 mg/m² KOF zweimal täglich (2.500 mg/m² Tagesdosis) über 14 Tage, gefolgt von einer Therapiepause über 7 Tage (21).

Vinorelbin (i.v.)

Gemäß Fachinformationen erfolgt die i.v. Behandlung mit Vinorelbin als Monotherapie bei Patienten mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist. Die Behandlung kann als langsamer Bolus (6-10 min) oder als Kurzinfusion (20-30 min) erfolgen. Die normale Dosis bei intravenöser Monotherapie beträgt bei Erwachsenen 25-30 mg/m² KOF einmal wöchentlich (3).

Vinorelbin (oral, Weichkapseln)

Vinorelbin Weichkapseln werden als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist angewendet. Gemäß der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation erfolgt die Behandlung für die ersten 3 Anwendungen in einer Dosis von 60 mg/m² KOF einmal pro Woche. Nach der dritten Anwendung wird eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg/m² KOF einmal pro Woche empfohlen (16).

Doxorubicin

Doxorubicin ist angezeigt zur Behandlung des Mammakarzinoms. Die empfohlene Dosis für die Monotherapie gemäß den Angaben verschiedener Fachinformationen beträgt 50-80 mg/m² KOF (6, 15) bzw. 60-75 mg/m² KOF (15, 30), die i.v. alle 3 Wochen verabreicht wird. Die maximale kumulative Gesamtdosis von 450-550 mg/m² KOF (einschließlich der Anwendung von verwandten Arzneimitteln wie Daunorubicin) sollte nicht überschritten werden (6, 15, 30).

Doxorubicin (polyethylenglykolisiert [PEG]-liposomale Formulierung)

Doxorubicin in polyethylenglykosilierter, liposomaler Formulierung ist als Monotherapie angezeigt bei Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialem Risiko und wird in einer Dosis von 50 mg/m² einmal alle 4 Wochen i.v. verabreicht, solange die Krankheit nicht fortschreitet und die Patientin die Behandlung toleriert (18).

Epirubicin

Epirubicin wird gemäß Angaben verschiedener Fachinformationen zur Behandlung des Mammakarzinoms in einer konventionellen Dosis von 60-90 mg/m² KOF (31) bzw. 75-90 mg/m² (17) KOF alle 3 Woche angewendet. Eine maximale kumulative Dosis von 900-1.000 mg/m² KOF Epirubicin sollte zur Vermeidung einer kardialen Toxizität nicht überschritten werden (17, 31).

Docetaxel

Eine Docetaxel Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben. Die empfohlene Docetaxel-Dosis beträgt 100 mg/m² und wird alle 3 Wochen i.v. verabreicht (1).

Paclitaxel

Paclitaxel ist als Monotherapie angezeigt zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen. Die empfohlene Dosis beträgt 175 mg/m^2 und wird i.v. alle 3 Wochen gegeben (10).

Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)

Eine Monotherapie mit Paclitaxel als an Albumin gebundene Nanopartikel-Formulierung ist indiziert für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist. Gemäß Fachinformation wird eine Dosis von 260 mg/m^2 empfohlen, die i.v. über 30 Minuten alle 3 Wochen gegeben wird (5).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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)
Talazoparib	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{a,b}	kontinuierlich	365
Therapie mit Vergleichswirkstoffen			
Eribulin	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten	Zyklen	34 (17 Zyklen)
Capecitabin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklin-Behandlung nicht angezeigt ist	Zyklen	238 (17 Zyklen)
Vinorelbin (i.v.)	Erwachsene Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	Zyklen	52 (52 Zyklen)
Vinorelbin (oral, Weichkapsel)	Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	Zyklen	52 (3/49 Zyklen ^c)
Doxorubicin	Mammakarzinom	Zyklen	5-11 ^d (5-11 Zyklen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	Zyklen	13 (13 Zyklen)
Epirubicin	Mammakarzinom	Zyklen	10-16 ^e (10-16 Zyklen)
Docetaxel	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben	Zyklen	17 (17 Zyklen)
Paclitaxel	Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine Anthrazyklinhaltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen	Zyklen	17 (17 Zyklen)
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklinenthaltende Therapie nicht angezeigt ist	Zyklus	17 (17 Zyklen)

Quelle: (1, 3, 5, 6, 9, 10, 15-18, 21, 25, 30, 31)

a: Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet.

b: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

c: Die Behandlung mit Vinorelbin in Form von Weichkapseln erfolgt gemäß Fachinformation in einer Dosis von 60 mg/m² KOF einmal pro Woche. Nach der dritten Anwendung wird gemäß Fachinformation eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg/m² KOF einmal pro Woche empfohlen (16).

d: Basierend auf einer Dosierung von 50-80 mg/m² KOF und einer maximalen kumulativen Dosis von 450 - 550 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation (6, 15, 30).

e: Basierend auf einer Dosierung von 60-90 mg/m² KOF und einer maximalen kumulativen Dosis von 900-1.000 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation (17, 31).

BRCA: BReastCAncer; bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; **HER2:** Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; **HR-positiv:** Hormonrezeptor-positiv; **i.v.:** intravenös; **KOF:** Körperoberfläche; **m²:** Quadratmeter; **mg:** Milligramm; **PEG:** polyethylenglykolisiert

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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-17: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Talazoparib	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{a,b}	365	1 mg	365 mg
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Eribulin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten	34	2,17 mg	73,80 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Capecitabin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyclinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist	238	2.150 mg ^c = 2,15 g	1.023.400 mg = 1.023,40 g
Vinorelbin (i.v.)	Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Chemotherapie, die Anthrazykline und Taxane enthält, versagt hat oder nicht geeignet ist	52	44,12- 52,94 mg	2.294,01-2.752,81 mg
Vinorelbin (oral, Weichkapsel)	Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	52 (3/49 ^d)	<u>Anfangsdosis:</u> 105,88 mg ^d <u>Folgedosis:</u> 141,17 mg ^d	317,63 mg + 6.917,31 mg ^{d,e} = 7.234,94 mg
Doxorubicin	Mammakarzinom	5-11 ^f	88,23- 141,17 mg	705,85-970,54 mg
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	13	88,23 mg	1.147,00 mg
Epirubicin	Mammakarzinom	10-16 ^g	105,88- 158,82 mg	1.588,16-1.694,04 mg

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Docetaxel	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben	17	176,46 mg	2.999,85 mg
Paclitaxel	Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen	17	308,81 mg	5.249,75 mg
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	17	458,80 mg	7.799,62 mg

Quelle: (1-3, 5, 6, 9, 10, 15-18, 21, 24, 25, 28, 30, 31)

a: Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet.

b: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

c: Gemäß Fachinformation ist für eine Dosierung von 1.250 mg/m² KOF bei einer KOF von 1,67-1,78 m² KOF eine Dosis von 2.150 mg empfohlen (21).

d: Die Behandlung mit Vinorelbin in Form von Weichkapseln erfolgt gemäß Fachinformation in einer Dosis von 60 mg/m² KOF einmal pro Woche. Nach der dritten Anwendung wird gemäß Fachinformation eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg/m² KOF einmal pro Woche empfohlen. Die Dosierungsempfehlung für eine KOF von 1,75-1,84 m² ist 110 mg (für eine Dosierung von 60 mg/KOF) und 140 mg (für eine Dosierung von 80 mg/m² KOF) (16).

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<p>e: Im Folgejahr entstehen für Vinorelbine (oral, Weichkapseln) höhere Kosten, da die Aufdosierung von 60 mg/m² KOF auf 80 mg/m² entfällt und somit eine Jahresdosis von 7.340,82 mg anfällt (16).</p> <p>f: Basierend auf einer Dosierung von 50-80 mg/m² KOF und einer maximalen kumulativen Dosis von 450 - 550 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation (6, 15, 30).</p> <p>g: Basierend auf einer Dosierung von 60-90 mg/m² KOF und einer maximalen kumulativen Dosis von 900-1.000 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation (17, 31).</p> <p>BRCA: BRCAstCAnker; g: Gramm; ggf.: gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm, PEG: polyethylenglykolisiert</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage der Berechnung des Jahresverbrauch pro Patienten für die jeweilige zVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (1, 3, 5, 6, 9, 10, 15-18, 21, 25, 30, 31). Die Berechnung erfolgte anhand der im Anwendungsgebiet gebräuchlichen Verbrauchsmaße.

Für Arzneimittel, die nach KOF patientenindividuell dosiert werden, wird die KOF über die Formel nach Dubois und Dubois [$\text{Körpergewicht (in kg)}^{0,425} \times \text{Körpergröße (in cm)}^{0,725} \times 0,007184$] berechnet (8). Da eine Brustkrebserkrankung sehr selten bei Männern auftritt (vgl. Abschnitt 3.2.1) werden für den Durchschnittspatienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Durchschnittswerte der weiblichen Bevölkerung gemäß des Statistischen Bundesamts festgelegt. Zur Ermittlung der durchschnittlichen Körpergröße (166 cm) und des Körpergewichtes (68,7 kg) von Frauen über 18 Jahren wurden die Angaben der durchschnittlichen Bundesbürgerin des Mikrozensus 2017 berücksichtigt (29). Basierend auf diesen Maßzahlen ergibt sich eine durchschnittliche KOF von gerundet 1,77 m².

Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Angaben zum Jahresverbrauch von Talazoparib

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Talazoparib einmal täglich in einer Dosis von 1 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr (kontinuierliche Gabe bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 1 \text{ mg} = 365 \text{ mg}$ (25).

Angaben zum Jahresverbrauch von Eribulin

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Eribulin an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus einmal in einer Dosis von $1,23 \text{ mg/m}^2$ (bei einer durchschnittlichen KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entsprechend $2,17 \text{ mg}$) gegeben. Bei 17 Zyklen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $2 \times 17 \times 2,17 \text{ mg} = 73,80 \text{ mg}$ (9).

Angaben zum Jahresverbrauch von Capecitabin

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Capecitabin über 14 Tage, gefolgt von einer Therapiepause über 7 Tage, zweimal täglich in einer Dosis von 1.250 mg/m^2 KOF gegeben. Bei einer durchschnittlichen KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entspricht dies der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von 2.150 mg (für eine KOF von $1,67\text{-}1,78 \text{ m}^2$) und somit einer Tagesdosis von 4.300 mg . Bei 17 Zyklen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $14 \times 17 \times 4.300 \text{ mg} = 1.023.400 \text{ mg}$ (21).

Angaben zum Jahresverbrauch von Vinorelbin (i.v.)

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Vinorelbin einmal wöchentlich intravenös in einer Dosis von $25\text{-}30 \text{ mg/m}^2$ KOF (bei einer durchschnittlichen KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entsprechend $44,12 \text{ mg}\text{-}52,94 \text{ mg}$) verabreicht. Bei 52 Zyklen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $52 \times 44,12 \text{ mg}$ bzw. $52 \times 52,94 \text{ mg} = 2.294,01 \text{ mg}$ bzw. $2.752,81 \text{ mg}$ (3).

Angaben zum Jahresverbrauch von Vinorelbin (oral, Weichkapseln)

Die Behandlung mit Vinorelbin für Patienten mit Mammakarzinom in im fortgeschrittenen Stadium kann weiterhin in Form von Weichkapseln einmal wöchentlich zunächst in einer Dosis von 60 mg/m^2 KOF und nach der dritten Anwendung in einer Dosis von 80 mg/m^2 KOF erfolgen. Bei einer durchschnittlichen KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entspricht dies gemäß Dosierungsempfehlung der Fachinformation für eine KOF von $1,75\text{-}1,84 \text{ m}^2$ einer Dosis von $105,88 \text{ mg}$ (für eine Dosierung von 60 mg/KOF) und einer Dosis von $141,17 \text{ mg}$ (für eine Dosierung von 80 mg/m^2 KOF). Pro Jahr ergibt sich somit in Summe eine Jahresdosis von $3 \times 105,88 \text{ mg} + 49 \times 141,17 \text{ mg} = 7.234,94 \text{ mg}$ (16).

Im Folgejahr entstehen für Vinorelbin (oral, Weichkapseln) höhere Kosten, da die Aufdosierung von 60 mg/KOF auf 80 mg/m^2 entfällt und somit eine Jahresdosis von $7.340,82 \text{ mg}$ anfällt.

Angaben zum Jahresverbrauch von Doxorubicin

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Doxorubicin in den verschiedenen Fachinformationen in den Dosierungen $50\text{-}80 \text{ mg/m}^2$ KOF (6, 15) und $60\text{-}75 \text{ mg/m}^2$ KOF (30) empfohlen. Für die Berechnung der Kosten wurde die größte Spanne von $50\text{-}80 \text{ mg/m}^2$ KOF (bei einer KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entsprechend $88,23\text{-}141,17 \text{ mg}$) herangezogen. Die maximale kumulative Gesamtdosis von $450\text{-}550 \text{ mg/m}^2$ KOF sollte nicht überschritten werden (6, 15, 30). Somit ergeben sich maximal 5-11 Behandlungszyklen mit Doxorubicin und in Summe eine Jahresdosis von $5 \times 141,17 \text{ mg} = 705,85 \text{ mg}$ bis $11 \times 88,23 \text{ mg} = 970,54 \text{ mg}$.

Angaben zum Jahresverbrauch von Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Doxorubicin in PEG-liposomaler Formulierung in einer Dosis von 50 mg/m^2 KOF (bei einer KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entsprechend 88 mg) einmal alle 4 Wochen i.v. verabreicht. Bei 13 Zyklen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \times 88,23 \text{ mg} = 1.147,00 \text{ mg}$ (18).

Angaben zum Jahresverbrauch von Epirubicin

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Epirubicin in den verschiedenen Fachinformationen in den Dosierungen $75\text{-}90 \text{ mg/m}^2$ KOF (31) und $60\text{-}90 \text{ mg/m}^2$ KOF (17) empfohlen. Für die Berechnung der Kosten wurde die Spanne von $60\text{-}90 \text{ mg/m}^2$ KOF (bei einer KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entsprechend 105,88-158,82 mg) herangezogen. Die maximale kumulative Gesamtdosis von $900\text{-}1.000 \text{ mg/m}^2$ KOF sollte nicht überschritten werden (17, 31). Somit ergeben sich maximal 10-16 Behandlungszyklen mit Epirubicin und in Summe eine Jahresdosis von $10 \times 158,82 \text{ mg} = 1.588,16 \text{ mg}$ bis $16 \times 105,88 \text{ mg} = 1.694,04 \text{ mg}$.

Angaben zum Jahresverbrauch von Docetaxel

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Docetaxel als Monotherapie in einer Dosis von 100 mg/m^2 (bei einer KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entsprechend 176,46 mg) alle 3 Wochen i.v. verabreicht (1). Bei 17 Zyklen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $17 \times 176,46 \text{ mg} = 2.999,852 \text{ mg}$.

Angaben zum Jahresverbrauch von Paclitaxel

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Paclitaxel als Monotherapie in einer Dosis von 175 mg/m^2 KOF (bei einer KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entsprechend 308,81 mg) i.v. im dreiwöchigen Abstand verabreicht (10). Bei 17 Zyklen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $17 \times 308,81 \text{ mg} = 5.249,75 \text{ mg}$.

Angaben zum Jahresverbrauch von Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)

Patienten mit Mammakarzinom im fortgeschrittenen Stadium wird Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung) als Monotherapie in einer Dosis von 260 mg/m^2 KOF (bei einer KOF von $1,77 \text{ m}^2$ entsprechend 458,80 mg) i.v. über 30 Minuten alle 3 Wochen gegeben (5). Bei 17 Zyklen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $17 \times 458,80 \text{ mg} = 7.799,62 \text{ mg}$.

Im Folgenden wird der Verbrauch basierend auf ganzen Durchstechflaschen (DFL) (bei intravenöser Gabe) bzw. ganzen Packungen berechnet, um einen ggf. auftretenden Verwurf zu berücksichtigen, (Tabelle 3-18) aufgeführt.

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient in Packungen (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstärke pro DFL/Tablette (mg)	Aufgerundeter Verbrauch an DFL/Tabletten pro Tag	Packungsgröße (Anzahl DFL/Tabletten pro Packung)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Packungen pro Jahr
Talazoparib	1 mg/Hartkapsel	1 Hartkapsel	30 Hartkapseln	365	12,17
Therapie mit Vergleichswirkstoffen					
Eribulin	0,88 mg/DFL	3 DFL (0,88 mg)	6 DFL (0,88 mg)	34	17
Capecitabin	500 mg/ Filmtablette 150 mg/ Filmtablette	4 Filmtabletten (500 mg) 1 Filmtablette (150 mg)	120 Filmtabletten (500 mg) 120 Filmtabletten (150 mg)	238	15,87 3,97
Vinorelbin (i.v.)	50 mg/DFL 10 mg/DFL	Untere Grenze: 1 DFL (50 mg) Obere Grenze: 1 DFL (50 mg) + 1 DFL (10 mg)	10 DFL (50 mg) 10 DFL (10 mg)	52	Untere Grenze: 5,20 (50 mg) Obere Grenze: 5,20 (50 mg) + 5,20 (10 mg)
Vinorelbin (oral, Weichkapseln)	80 mg 30 mg	<u>Anfangsdosis^a</u> : 1 x 80 mg + 1 x 30 mg <u>Folgedosis^a</u> : 1 x 80 mg + 2 x 30 mg	1 Weichkapsel (80 mg) 4 Weichkapseln (30 mg)	<u>Anfangsdosis^a</u> : 3 <u>Folgedosis^a</u> : 49	<u>Anfangsdosis^a</u> : 3 x 80 mg Packung + 0,75 x 30 mg Packung <u>Folgedosis^a</u> : 49 x 80 mg Packung + 24,5 x 30 mg Packung
Doxorubicin	150 mg 100 mg	<u>Untere Grenze</u> : 1 DFL (100 mg) <u>Obere Grenze</u> : 1 DFL (150 mg)	1 DFL (100 mg) 1 DFL (150 mg)	<u>Untere Grenze</u> : 5 <u>Obere Grenze</u> : 11	<u>Untere Grenze</u> : 5 x 150 mg Packung <u>Obere Grenze</u> : 11 x 100 mg Packung
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	50 mg 20 mg	1 DFL (50 mg) 2 DFL (20 mg)	1 DFL (50 mg) 1 DFL (20 mg)	13	13 26

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Wirkstärke pro DFL/Tablette (mg)	Aufgerundeter Verbrauch an DFL/Tabletten pro Tag	Packungsgröße (Anzahl DFL/Tabletten pro Packung)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Aufgerundeter Verbrauch an Packungen pro Jahr
Epirubicin	150 mg 100 mg 10 mg	<u>Untere Grenze:</u> 1 DFL (100 mg) 1 DFL (10 mg) <u>Obere Grenze</u> 1 DFL (150 mg) + 1 DFL (10 mg)	1 DFL (150 mg) 1 DFL (100 mg) 1 DFL (10 mg)	<u>Untere Grenze:</u> 10 <u>Obere Grenze:</u> 16	<u>Untere Grenze:</u> 10 x 10 mg Packung + 10 x 150 mg Packung <u>Obere Grenze:</u> 16 x 10 mg Packung 16 x 100 mg Packung
Docetaxel	160 mg 20 mg	1 DFL (160 mg) 1 DFL (20 mg)	1 DFL (160 mg) 1 DFL (20 mg)	17	17 17
Paclitaxel	300 mg 30 mg	1 DFL (300 mg) 1 DFL (30 mg)	1 DFL (300 mg) 1 DFL (30 mg)	17	17 17
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	100 mg	5 DFL (100 mg)	1 DFL (100 mg)	17	85
<p>Quelle: (1, 3, 5, 6, 9, 10, 15-18, 21, 25, 30, 31)</p> <p>a: Die Behandlung mit Vinorelbin in Form von Weichkapseln erfolgt gemäß Fachinformation in einer Dosis von 60 mg/m² KOF einmal pro Woche. Nach der dritten Anwendung wird gemäß Fachinformation eine Erhöhung der Dosis auf 80 mg/m² KOF einmal pro Woche empfohlen (16).</p> <p>DFL: Durchstechflasche; ggf.: gegebenenfalls; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PEG: polyethylenglykolisiert</p>					

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Talazoparib (25)	30 Hartkapseln (1 mg/Hartkapsel): 7.206,76 €	6.796,69 (408,30 €, 1,77 €)
Therapie mit Vergleichswirkstoffen		
Eribulin (9)	6 DFL/Packung (0,88 mg/DFL): 2429,63 €	2.292,44 €(135,48 €, 1,77 €)
Capecitabin (21)	120 Filmtabletten/Packung (500 mg/Filmtablette): FB1 = 151,57 € 120 Filmtabletten/Packung (150 mg/Filmtablette): FB1 = 53,87 €	138,68 €(11,12 €, 1,77 €) 48,71 €(3,39 €, 1,77 €)
Vinorelbin (i.v.) (3)	10 DFL/Packung (50 mg/DFL): 1.424,29 € 10 DFL/Packung (10 mg/DFL): 293,74 €	1355,45 €(67,07 €, 1,77 €) 278,55 €(13,42 €, 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Vinorelbine (oral, Weichkapseln) (16)	1 Weichkapsel (80 mg/Weichkapsel): 359,52 € 4 Weichkapseln (30 mg/Weichkapsel): 493,95 €	341,21 €(16,54 €, 1,77 €) 469,26 €(22,92€, 1,77 €)
Doxorubicin ^e (6, 15)	1 DFL/Packung (150 mg/DFL): 418,08 € 1 DFL/Packung (100 mg/DFL) 285,52 €	384,11 €(32,20 €, 1,77 €) 262,04 €(21,71 €, 1,77 €)
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) (18)	1 DFL/Packung (50 mg/DFL): 1.877,65 € 1 DFL/Packung (20 mg/DFL) 762,06 €	1.771,92 €(103,96 ^a , 1,77 €) 718,71 €(41,58 ^a , 1,77 €)
Epirubicin (17, 31)	1 DFL/Packung (150 mg/DFL): 445,12 € 1 DFL/Packung (10 mg/DFL) (Epi Teva [®]) 39,17 € 1 DFL/Packung (100 mg/DFL): 300,57 € 1 DFL/Packung (10 mg/DFL) 39,23 €(Riboepi [®])	422,75 €(20,60 ^d , 1,77 €) 36,06 €(1,34 ^d , 1,77 €) 285,06 €(13,74 ^d , 1,77 €) 36,12 €(1,34 ^d , 1,77 €)
Docetaxel (1)	1 DFL/Packung (160 mg/DFL) 1.397,36 € 1 DFL/Packung (20 mg/DFL) 172,41 €	1.220,15 €(175,44 ^{c,d} , 1,77 €) 162,98 €(7,66 ^d , 1,77 €)
Paclitaxel (10)	1 DFL/Packung (300 mg/DFL) 1.060,44 € 1 DFL/Packung (30 mg/DFL) 115,22 €	1.008,87 €(49,80 ^d , 1,77 €) 108,51 €(4,94 ^d , 1,77 €)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung) (5)	1 DFL/Packung (100 mg/DFL) 429,09 €	374,41 €(52,91 ^{c,d} , 1,77 €)
<p>a: Rabatt nach § 130a SGB V (7 % Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel).</p> <p>b: Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag).</p> <p>c: Rabatt nach § 130a SGB V (10 % Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel).</p> <p>d: Rabatt nach § 130a SGB V (6 % Herstellerabschlag für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel).</p> <p>e: In den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel liegen unterschiedliche Empfehlungen zur Dosierung vor. Die hier zitierten Fachinformationen der günstigsten Arzneimittel, die für die Kostenberechnung herangezogen worden sind, weichen zum Teil von den Dosierungsempfehlungen ab, die auf Grundlage des G-BA-Beschlusses zu Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ) (13) und entsprechenden Fachinformationen in Abschnitt 3.3.2 für die Berechnung des Verbrauchs gewählt wurden.</p> <p>DFL: Durchstechflasche; FB: Festbetrag; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; i.v: intravenös; mg: Milligramm; PEG: polyethylenglykolisiert; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B.: zum Beispiel</p>		

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

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-19 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 01. April 2020 (22). Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel (Capecitabin und Doxorubicin) wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,77 € und ein 10% iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130 Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, 6 % für nicht festbetragsgeregelte Produkte bei Kombination mit dem Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V),

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt),
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Tabelle 3-15) ergeben sich die nachfolgend dargestellten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bzw. die Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient und pro Jahr (siehe Tabelle 3-20). Hierbei werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Verbindung stehende Kosten berücksichtigt, wenn sich diese bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen regelhaft unterscheiden. Ärztliche Behandlungskosten und Honorarleistungen sowie übliche Routineuntersuchungen werden nicht abgebildet.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
Talazoparib	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.		
Therapie mit Vergleichswirkstoffen				
Eribulin	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2	34
Capecitabin	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.		
Vinorelbin (i.v.)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	52
Vinorelbin (oral, Weichkapsel)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.		
Doxorubicin	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	5-11 ^a
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	13
Epirubicin	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	10-16 ^b
Docetaxel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17
Paclitaxel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17
		Prämedikation (Dexamethason)	2	34
		Prämedikation (Dimetinden)	1	17
		Prämedikation (Ranitidin)	1	17
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1	17

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
<p>Quelle: (1, 3, 5, 6, 9, 10, 15-18, 21, 25, 30, 31)</p> <p>a: Basierend auf einer Dosierung von 50-80 mg/m² KOF und einer maximalen kumulativen Dosis von 450 - 550 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation (6, 15, 30).</p> <p>b: Basierend auf einer Dosierung von 60-90 mg/m² KOF und einer maximalen kumulativen Dosis von 900-1.000 mg/m² KOF entsprechend Fachinformation (17, 31).</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PEG: polyethylenglykolisiert</p>				

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

Die in Tabelle 3-7 aufgeführten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beziehen sich auf die Inhalte der jeweiligen Fachinformation der aufgeführten Arzneimittel (1, 3, 5, 6, 9, 10, 15-18, 21, 25, 30, 31) sowie der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (14).

Talazoparib

Gemäß der Fachinformation von Talazoparib sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich (25).

Eribulin

Eribulin kann gemäß Fachinformation als gebrauchsfertige Lösung oder, sofern indiziert, nach Herstellung einer entsprechenden Verdünnung eingesetzt (9). Aus diesem Grund wurden die möglichen Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung für Eribulin veranschlagt.

Capecitabin

Gemäß der Fachinformation von Capecitabin sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich (21).

Vinorelbin (i.v.)

Bei Vinorelbin handelt es sich um ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (3). Aus diesem Grund wurden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung abgebildet.

Vinorelbin (oral, Weichkapseln)

Gemäß der Fachinformation von Vinorelbin Weichkapseln sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich (16).

Doxorubicin

Bei Doxorubicin handelt es sich um ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (6, 15, 30). Aus diesem Grund wurden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung abgebildet.

Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)

Bei Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) handelt es sich um ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (18). Aus diesem Grund wurden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung abgebildet.

Epirubicin

Bei Epirubicin handelt es sich um ein Konzentrat oder Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (17, 31). Aus diesem Grund wurden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung veranschlagt.

Docetaxel

Docetaxel ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (1). Es wurden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung veranschlagt.

Paclitaxel

Bei Paclitaxel handelt es sich um ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (10). Es werden daher die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung veranschlagt. Gemäß der Fachinformation von Paclitaxel müssen alle Patienten mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason), Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin oder ein entsprechendes Antihistaminikum wie z. B. Chlorpheniramin) und H₂-RA (z. B. Cimetidin oder Ranitidin) vorbehandelt werden (10). Da in Deutschland keine geeigneten Injektionslösungen für Diphenhydramin und Chlorpheniramin verfügbar sind, wurde als Alternative Dimetinden zur Injektion gewählt. Aus diesem Grund werden die Kosten einer Prämedikation mit Dexamethason, Dimetiden und Rantidin veranschlagt.

Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)

Bei Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung) handelt es sich um ein Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (5). Aus diesem Grund werden die Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung veranschlagt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung (Hilfstaxe)	81,00 €
Begleittherapie	siehe Tabelle 3-22
Quelle: (14) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Tabelle 3-21 basieren auf der aktuellen Anlage 3 zur Preisbildung für parenterale Lösungen des GKV-Spitzenverbandes (14).

Tabelle 3-22: Kosten der Begleittherapie

Wirkstoff	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Patient pro Jahr	Kosten pro Packung	Kosten pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Paclitaxel (10)					
Prämedikation (Dexamethason)	34	20 mg (oral oder i.v.)	34 Tabletten (20 mg)	50 Stück (20 mg) 108,33 €(8,51 € ^d , 1,77 €)	73,66 €
Prämedikation (Dimetinden ^c)	17	6,87 mg (i.v.)	34 Infusionslösungen (4 mg)	5 Infusionslösungen (4 mg) 14,88 €(1,97 € ^e , 1,77 €)	101,18 €
Prämedikation (Ranitidin)	17	50 mg (i.v.)	17 Infusionslösungen (50 mg)	5 Infusionslösungen (50 mg) 13,12 €(0,19 € ^f , 1,77 €)	44,61 €
Quelle: (10, 22, 26) a: Rabatt nach § 130a SGB V (7 % Herstellerabschlag für patentgeschützte, nicht festbetragsregelte Arzneimittel). b: Rabatt nach § 130 SGB V (Apothekenabschlag). c: In der Fachinformation von Paclitaxel ist Diphenhydramin, oder ein vergleichbares Antihistaminikum wie z. B. Chlorpheniramin angegeben. Da in Deutschland keine geeigneten Injektionslösungen für Diphenhydramin und Chlorpheniramin verfügbar sind, wurde als Alternative Dimetinden (zur Injektion) gewählt. d: Rabatt nach § 130a SGB V (10 % Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel). e: Rabatt nach § 130a SGB V (Preismoratorium). f: Rabatt nach § 130a SGB V (6 % Herstellerabschlag für patentfreie, nicht festbetragsregelte Arzneimittel). ggf.: Gegebenenfalls; i.v.: intravenös; mg: Milligramm; SGB: Sozialgesetzbuch; z. B.: zum Beispiel					

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Talazoparib	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	
Therapie mit Vergleichswirkstoffen			
Eribulin	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	2.754,00 €
		Summe	2.754,00 €
Capecitabin	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	
Vinorelbin (i.v.)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	4.212,00 €
		Summe	4.212,00 €
Vinorelbin (oral, Weichkapsel)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich.	
Doxorubicin	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	405,00 € 891,00 €
		Summe	405,00 € 891,00 €
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.053,00 €
		Summe	1.053,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Epirubicin	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	810,00 € 1.296,00 €
		Summe	810,00 € 1.296,00 €
Docetaxel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.377,00 €
		Summe	1.377,00 €
Paclitaxel	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.377,00 €
		Prämedikation (Dexamethason)	73,66 €
		Prämedikation (Dimetinden)	101,18 €
		Prämedikation (Ranitidin)	44,61 €
		Summe	1.596,46 €
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Kosten für die Herstellung einer parenteralen, Zytostatika-haltigen Lösung	1.377,00 €
		Summe	1.377,00 €
Quelle: (14, 22, 26) bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; PEG: polyethylenglykolisiert			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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.

Im Folgenden wird dargestellt, wie hoch die GKV-Jahrestherapiekosten für eine Therapie mit Talazoparib und der zVT pro Patient sind.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Talazoparib	Patienten mit <i>BRCA1/2</i> -Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen ^{a,b}	82.693,03 €	-	-	82.693,03 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Therapie mit Vergleichswirkstoffen					
Eribulin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist. Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situation enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten	38.971,48 €	-	2.754,00 €	41.725,48 €
Capecitabin	Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthrazyklinen versagt hat oder eine weitere Anthrazyklinbehandlung nicht angezeigt ist	2.393,61 €	-	-	2.393,61 €
Vinorelbin (i.v.)	Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Chemotherapie, die Anthrazykline und Taxane enthält, versagt hat oder nicht geeignet ist	7.048,34 € 8.496,80 €	-	4.212,00 €	11.260,34 € 12.708,80 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Vinorelbin (oral, Weichkapsel)	Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist	29.591,74 €	-	-	29.591,74 €
Doxorubicin	Mammakarzinom	1.920,55 € 2.882,44 €	-	405,00 € 891,00 €	2.325,55 € 3.773,44 €
Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)	Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom mit erhöhtem kardialen Risiko	41.721,42 €	-	1.053,00 €	42.774,42 €
Epirubicin	Mammakarzinom	4.588,10 € 5.138,88 €	-	810,00 € 1.296,00 €	5.398,10 € 6.434,88 €
Docetaxel	Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Versagen einer Chemotherapie. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthrazyklin oder Alkylanzien enthalten haben	23.513,21 €	-	1.377,00 €	24.890,21 €
Paclitaxel	Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms bei Patientinnen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder nicht dafür in Frage kommen	18.995,46 €	219,46 €	1.377,00 €	20.591,92 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)	Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms bei erwachsenen Patienten, bei denen die Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung fehlgeschlagen ist und für die eine standardmäßige Anthrazyklin-enthaltende Therapie nicht angezeigt ist	31.824,85 €	-	1.377,00 €	33.201,85 €

Quelle: (14, 22, 26)

a: Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet.

b: Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein.

c: Im Folgejahr entstehen für Vinorelbin (oral, Weichkapseln) höhere Kosten, da die Aufdosierung von 60 mg/KOF auf 80 mg/m² entfällt und somit eine Jahresdosis von 7.340,82 mg anfällt (16). Die Therapiekosten erhöhen sich im Folgejahr somit auf insgesamt auf 29.943,68 €

BRCA: BReastCAncer; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; i.v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PEG: polyethylenglykolisiert

Berechnung der Jahrestherapiekosten

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe in Tabelle 3-24 bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation. Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

In der Kalkulation der Jahrestherapiekosten der zVT wurde im Falle einer intravenösen Behandlung der anfallende Verwurf berücksichtigt (Tabelle 3-18). Bei einer kontinuierlichen Behandlung in Form von Tabletten bzw. Hartkapseln beziehen sich die Kosten auf den exakten Tablettenverbrauch, da nicht von einem anfallenden Verwurf ausgegangen wird.

Alle Berechnungen des Abschnitts 3.3 sind für die Nachvollziehbarkeit dem Dossier beigefügt (26).

Talazoparib

Talazoparib wird einmal täglich oral in einer Dosis von 1 mg gegeben. Bei einer kontinuierlichen Behandlung und somit Annahme von 365 Tagesgaben werden somit 365 Hartkapseln à 1 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 6.796,69 € pro Packung mit 30 Hartkapseln (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 82.693,03 €pro Jahr.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen oder sonstigen GKV-Leistungen an. Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 82.693,03 €

Eribulin

Eribulin wird an den Tagen 1 und 8 jedes 21-Tage-Zyklus einmal täglich in einer Dosierung von 2,17 mg intravenös verabreicht. Unter Annahme von 17 Zyklen pro Jahr und einem aufgerundeten Verbrauch von 3 DFL am Tag werden 102 DFL pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 2.292,44 € pro Packung mit 6 DFL (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 38.971,48 €pro Jahr.

Hierzu addieren sich sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) von 2.754,00 €

Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 41.725,48 €

Capecitabin

Capecitabin wird über 14 Tage zweimal täglich oral verabreicht, gefolgt von einer Therapiepause über 7 Tage. Unter Annahme von 17 Zyklen pro Jahr und einem aufgerundeten Verbrauch von 4 Filmtabletten à 500 mg und 1 Filmtablette à 150 mg am Tag werden 15,87 Packungen à 500 mg und 3,97 Packungen à 150 mg pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 138,68 € pro 500 mg Packung und Kosten von 48,71 € mit pro 150 mg Packung, jeweils mit 120 Filmtabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 2.393,61 €pro Jahr.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen oder sonstigen GKV-Leistungen an.

So ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 2.393,61 €

Vinorelbin (i.v.)

Vinorelbin wird einmal wöchentlich i.v. gegeben. Unter Annahme von 52 Zyklen im Jahr werden für die i.v. Behandlung bei einer unteren Dosierungsgrenze von 25 mg/m² KOF und aufgerundetem Verbrauch von 1 DFL (50 mg DFL) am Tag 52 DFL pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 1.355,45 € pro Packung mit 10 DFL (50 mg) (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 7.048,34 € pro Jahr. Bei einer oberen Dosierungsgrenze von 30 mg/m² KOF und aufgerundetem Verbrauch von 1 DFL (50 mg DFL) und 1 DFL (10 mg) am Tag werden 52 DFL (50 mg) und 52 DFL (10 mg) pro Jahr benötigt.

Bei Kosten von 1.355,45 € pro Packung mit 10 DFL (50 mg) und 278,55 € pro Packung mit 10 DFL (10 mg) (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 8.496,80 € pro Jahr.

Hierzu addieren sich sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) von 4.212,00 €

Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 11.260,34 € bis 12.708,80 €

Vinorelbin (oral, Weichkapseln)

Für die einmal wöchentliche orale Behandlung in Form von Weichkapseln ergibt sich, unter Annahme von 52 Zyklen (darunter jeweils 3 Tage Anfangsdosis und 49 Tage Folgedosis), ein aufgerundeter Verbrauch von 1 Weichkapsel à 80 mg und 1 Weichkapsel à 30 mg am Tag für die ersten 3 Tage und ein aufgerundeter Verbrauch von 1 Weichkapsel à 80 mg und 2 Weichkapseln à 30 mg am Tag für die folgenden 49 Tage. Es werden somit 3 Packungen Weichkapseln à 80 mg und 0,75 Packungen Weichkapseln à 30 mg für die Anfangsdosis und 49 Packungen Weichkapseln à 80 mg und 24,50 Packungen Weichkapseln à 30 mg pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 341,21 € pro Packung Weichkapseln à 80 mg mit 1 Weichkapsel und 469,26 € pro Packung Weichkapseln à 30 mg mit 4 Weichkapseln (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 29.591,74 € pro Jahr für die orale Behandlung mit Vinorelbin.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen oder sonstigen GKV-Leistungen an.

Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 29.591,74 €

Doxorubicin

Doxorubicin wird alle 3 Wochen i.v. in einer Dosis von 50-80 mg/m² KOF gegeben, wobei die maximale kumulative Gesamtdosis von 450-550 mg/m² KOF (einschließlich der Anwendung von verwandten Arzneimitteln wie Daunorubicin) nicht überschritten werden sollte. Unter Annahme von 5 Zyklen (untere Grenze) bis 11 Zyklen (obere Grenze) pro Jahr und einem aufgerundeten Verbrauch von 1 DFL à 100 mg (untere Grenze) bzw. 1 DFL à 150 mg (obere Grenze) am Tag werden 5 DFL à 150 mg (untere Grenze) bzw. 11 DFL à 100 mg (obere Spanne) pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 384,11 € pro 150 mg Packung mit 1 DFL und Kosten von 262,04 € mit pro 100 mg Packung mit 1 DFL (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 1.920,55 € (untere Grenze) bzw. 2.882,44 € (obere Grenze) pro Jahr.

Hierzu addieren sich sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) von 405,00 € bis 891,00 € sodass sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 2.325,55 € bis 3.773,44 € ergeben.

Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung)

Doxorubicin (PEG-liposomale Formulierung) wird in einer Dosis von 50 mg/m² KOF einmal alle 4 Wochen i.v. verabreicht. Unter Annahme von 13 Zyklen pro Jahr und einem aufgerundeten Verbrauch von 2 DFL à 20 mg und 1 DFL à 50 mg am Tag werden 26 DFL à 20 mg und 13 DFL à 50 mg pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 718,71 € pro 20 mg Packung mit 1 DFL und Kosten von 1.771,92 € pro 50 mg Packung mit 1 DFL (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 41.721,42 € pro Jahr.

Hierzu addieren sich sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in Höhe von 1.053,00 €

Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 42.774,42 €

Epirubicin

Epirubicin wird in einer Dosis von 60-90 mg/m² KOF jede 3. Woche angewendet, wobei eine maximale kumulative Dosis von 900-1.000 mg/m² KOF Epirubicin zur Vermeidung einer kardialen Toxizität nicht überschritten werden sollte. Unter Annahme von 10 Zyklen (untere Grenze) bis 16 Zyklen (obere Grenze) pro Jahr und einem aufgerundeten Verbrauch von 1 DFL à 10 mg und 1 DFL à 100 mg (untere Grenze) bzw. 1 DFL à 10 mg und 1 DFL à 150 mg (obere Grenze) am Tag werden 10 DFL à 10 mg und 10 DFL à 150 mg (untere Grenze) bzw. 16 DFL à 10 mg und 16 DFL à 100 mg (obere Spanne) pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 422,75 € pro 150 mg Packung mit 1 DFL, Kosten von 285,06 € pro 100 mg Packung mit 1 DFL, Kosten von 36,06 € pro 10 mg Packung (Epi Teva[®]) mit 1 DFL und Kosten von 36,12 € pro 10 mg Packung (Riboepi[®]) mit 1 DFL (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 4.588,10 € (untere Grenze) bzw. 5.138,88 € (obere Grenze) pro Jahr.

Hierzu addieren sich sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in Höhe von 810,00 € + 1.296,00 €, sodass sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 5.398,10 € + 6.434,88 € ergeben.

Docetaxel

Docetaxel wird in einer Dosis von 100 mg/m² alle 3 Wochen i.v. verabreicht. Unter Annahme von 17 Zyklen pro Jahr und einem aufgerundeten Verbrauch von 1 DFL à 20 mg und 1 DFL à 160 mg am Tag werden 17 DFL à 20 mg und 17 DFL à 160 mg pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 162,98 € pro 20 mg Packung mit 1 DFL Kosten und von 1.220,15 € pro 160 mg Packung mit 1 DFL (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 23.513,21 € pro Jahr.

Hierzu addieren sich sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in Höhe von 1.377,00 €

Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 24.890,21 €

Paclitaxel

Paclitaxel wird in einer Dosis von 175 mg/m² i.v. im dreiwöchigen Abstand verabreicht. Unter Annahme von 17 Zyklen pro Jahr und einem aufgerundeten Verbrauch von 1 DFL à 30 mg und 1 DFL à 300 mg am Tag werden 17 DFL à 30 mg und 17 DFL à 300 mg pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 108,51 € pro 30 mg Packung mit 1 DFL und Kosten von 1.008,87 € pro 300 mg Packung mit 1 DFL (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 18.995,46 € pro Jahr.

Hierzu addieren sich die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient in Höhe von 219,46 € sowie sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in Höhe von 1.377,00 €

Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 20.591,92 €

Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung)

Paclitaxel (Nanopartikel-Formulierung) wird in einer Dosis von 260 mg/m² i.v. über 30 Minuten alle 3 Wochen gegeben. Unter Annahme von 17 Zyklen pro Jahr und einem aufgerundeten Verbrauch von 5 DFL am Tag werden 85 DFL pro Jahr benötigt. Bei Kosten von 374,41 € pro 100 mg Packung mit 1 DFL (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV pro Patient von 31.824,85 € pro Jahr.

Hierzu addieren sich sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in Höhe von 1.377,00 €

Somit ergeben sich Gesamtjahrestherapiekosten für die GKV pro Patient in Höhe von 33.201,85 €

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.

Patientengruppen mit Kontraindikationen

Gemäß der aktuellen Fachinformation ist Talazoparib kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen sonstigen Bestandteil sowie bei stillenden Frauen (25).

Zudem liegen gemäß der aktuellen Fachinformation für folgende Patientengruppen weitere Informationen vor:

- Talazoparib sollte bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Leberfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden.
- Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Hämodialyse-Patienten wird die Anwendung von Talazoparib nicht empfohlen. Talazoparib sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Nierenfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden.

Angaben zu relativen Anteilen an Patienten, die diese Einschränkungen betreffen, sind nicht verfügbar.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Talazoparib im Versorgungsalltag liegen nicht vor. In der Zulassungsstudie EMBRACA brachen zum 2. Datenschnitt 30. September 2019 im Talazoparib-Arm insgesamt 21 Patienten (7,9 %) die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Kontrollarm: 10 Patienten (8,8 %)) ab (27).

Patientenpräferenzen in Deutschland

In den Studien zu Talazoparib wurden keine Patientenpräferenzen untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Marktanteile

Für das vorliegende speziell auf die *gBRCA* Mutation ausgerichtete Anwendungsgebiet lagen bis zum Jahr 2019 keine zielgerichteten Therapien vor. Die Therapie erfolgte, in Anlehnung an die Therapieempfehlungen für das sporadische HER2-negative, lokal fortgeschrittene oder metastasierte Mammakarzinom (4, 12, 20). Bei dem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom, wird eine endokrin-basierte Erstlinientherapie mit einem CDK4/6 Inhibitor empfohlen (20). Die endokrine Monotherapie bleibt eine weitere, der CDK4/6 Therapie nachgestellte Therapieoption. Ist in Ausnahmefällen jedoch ein schnelle Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs bzw. einem drohenden Organausfall notwendig oder liegt eine primäre oder erworbene endokrine Resistenz vor, ist die endokrin-basierte Therapie nicht indiziert. Die Behandlung dieser Patientengruppe erfolgt mit einem chemotherapeutischen Ansatz (4, 20, 23).

Aufgrund der besseren Verträglichkeit sollten im Anwendungsgebiet entsprechend der Leitlinien primär Monochemotherapien angewendet werden (4, 7, 23). Eine Polychemotherapie oder eine Chemotherapie mit Bevacizumab ist bei stärkeren Beschwerden, raschem Tumorwachstum und aggressivem Tumorverhalten angezeigt (7). Gemcitabin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland nicht als Monotherapie, sondern nur in Kombination mit Paclitaxel, zugelassen.

Patienten für die Talazoparib indiziert ist, sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/ oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Dies entspricht den Leitlinien, die den bevorzugten Einsatz von Anthrazyklin- oder Taxan-basierten Chemotherapielinien im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium empfehlen, sofern diese noch nicht im (neo)adjuvanten Setting verabreicht wurden (4, 7, 23). Aufgrund des hohen Stellenwerts der Anthrazykline und Taxane bei der Behandlung des Mammakarzinoms können diese auch als Re-Therapie bei entsprechend individueller Voraussetzungen (Kriterien wie z. B. vorheriger Behandlungserfolg, Therapie-freies Intervall, Nebenwirkungsrisiken, kumulative Dosis) in Betracht kommen (4, 12). Es wird davon ausgegangen, dass nur ein kleiner Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet bevorzugt eine Re-Therapie mit Anthrazyklinen oder Taxanen erhält. Die Therapie mit Anthrazyklinen ist häufig mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Hierbei ist insbesondere das Risiko einer Anthrazyklin-induzierten Kardiomyopathie bei Überschreitung der maximalen kumulativen Gesamtdosis zu nennen (17, 30). Patienten mit HR-positivem Brustkrebs im Anwendungsgebiet von Talazoparib sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein (25).

Mit Talazoparib und Olaparib wurden im Jahr 2019 die ersten beiden PARP-Inhibitoren zur zielgerichteten Therapie des gBRCA mutierten Mammakarzinoms zugelassen. Beide PARP-Inhibitoren wurden bereits in die Therapieleitlinien bei einer metastasierten Brustkrebserkrankung mit gBRCA Mutation aufgenommen. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass nicht alle in Frage kommenden Patienten bereits mit einem PARP-Inhibitor behandelt werden. Die Behandlung im Anwendungsgebiet setzt eine entsprechende genetische Untersuchung auf eine gBRCA1/2 Mutationen voraus. Zum 1. Quartal 2020 wurde die Gebührenordnungsposition (GOP) 11601 neu in den EBM-Katalog eingeführt, welche die vollständige Untersuchung der Gene BRCA1 und BRCA2 zur Indikationsstellung einer gezielten medikamentösen Behandlung eines lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms abdeckt (19). Aufgrund der erst kurzzeitig bestehenden GOP 11601 liegen aktuell noch keine Daten vor, für wie viele der Patienten eine solche genetische Untersuchung verfügbar ist bzw. durchgeführt wird. Durch die Verfügbarkeit einer speziell auf die gBRCA Mutation ausgerichtete Therapie ändert sich die Zielsetzung der genetischen Untersuchung auf gBRCA1/2 Mutationen, sodass davon auszugehen ist, dass sich der Anteil der Patienten, die auf eine gBRCA Mutation getestet werden, in den nächsten Jahren erhöhen wird. Dies betrifft insbesondere Patienten mit HR-positivem-Status sowie Patienten ohne Nachweis eines familiären Risikos.

Bei dem Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen gBRCA Mutation wird davon ausgegangen, dass bereits bevorzugt eine PARP-Inhibitor-Therapie eingeleitet wird und somit die Patienten größtenteils mit Talazoparib oder Olaparib behandelt werden. Bei der Untergruppe der TNBC Patienten mit PD-L1-Expression ist eine zielgerichtete Immuntherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab empfohlen (22). Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dies nur einen kleinen Anteil der Patienten im Anwendungsgebiet ausmacht.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Talazoparib erfolgt oral in Form von Hartkapseln. Daher kann grundsätzlich von einer ambulanten Versorgungsform ausgegangen werden. Aufgrund fehlender geeigneter Daten ist eine konkrete Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.4 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnitts ergeben sich keine bedeutsamen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zu Kosten, Verbrauch und zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen

Die Kostenberechnungen wurden in Microsoft Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlen mit maximal 2 Nachkommastellen gerundet dargestellt.

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

Die Dosierungsangaben stammen aus den Fachinformationen des zu bewerteten Arzneimittels und der Vergleichswirkstoffe.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten basieren auf den aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe (22). Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V) angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V wurde der in der Lauer-Taxe vom 01. April 2020 gelistete Wert zugrunde gelegt (1,77 €).

Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen in der aktuellen Fassung vollumfänglich im Hinblick auf ärztlich notwendige Interventionen durchsucht. Anhand der Fachinformation wurde, sofern möglich, die Häufigkeit der einzelnen Leistungen bestimmt. Die Beschreibungen der Leistungen entsprechen dabei der aktuellen Anlage 3 (Preisbildung für parenterale Lösungen) der Arzneimittelpreisverordnung (14).

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 3.2.7 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. AxioNovo GmbH. Fachinformation Docetaxel axios - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Oktober 2019). 2019.
2. Axios Pharma GmbH. Fachinformation Axirubicin-e[®] 2 mg/ml Injektionslösung (Stand Juli 2016). 2016.
3. Axios Pharma GmbH. Fachinformation Vinorelbin axios 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juli 2014). 2014.
4. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, Andre F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
5. Celgene Europe B.V. Fachinformation Abraxane[®] 5 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Infusionssuspension (Stand Januar 2020). 2020.
6. Cell pharm GmbH. Fachinformation DOXO-cell[®] 10 mg/50 mg/150 mg Injektionslösung (Stand Dezember 2016). 2016.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau, Leitlinie ICD-10: C50.0 - 50.9 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018.
8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
9. Eisai GmbH. Fachinformation HALAVEN 0,44 mg/ml Injektionslösung (Stand Januar 2019). 2019.
10. Fresenius Kabi Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Januar 2020). 2020.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge Positive Opinion. Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses. Beratungsanforderung 2018-B-255. 2019.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2018-B-255, Talazoparib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 2019.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom; HER2-negativ). Beschluss vom 16. Januar 2020. 2020.
14. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Änderungsfassung mit Stand 01. März 2020. 2020.
15. Hexal AG. Fachinformation Doxorubicin HEXAL® 2 mg/ml (Stand Juli 2015). 2015.
16. Hexal AG. Fachinformation Vinorelbin HEXAL® Weichkapseln (Stand Juni 2019). 2019.
17. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation Riboepi® (Stand Februar 2017). 2017.
18. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Caelyx® pegylated liposomal 2 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Oktober 2019). 2019.
19. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 1. Quartal 2020. 2020.
20. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2020.
21. KRKA, d.d. Fachinformation Ecansya® 150 mg/-300 mg/-500 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2019). 2019.
22. LAUER-FISCHER GmbH. WEBAPO® InfoSystem - LAUER-TAXE® Kompetenz online 2020 [updated 19.04.2020. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
23. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)), Deutsche Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.3, 2020 AWMF Registernummer: 032-045OL. 2020.
24. Onkovis GmbH. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung (Stand Mai 2014). 2014.
25. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna® 0,25 mg /1 mg Hartkapseln (Stand März 2020). 2020.

26. Pfizer Pharma GmbH. Daten und Berechnungen zu den Kosten der Therapie für die GKV. 2020.
27. Pfizer Pharma GmbH. Zusatzanalysen Sicherheit (Cutoff_2019_ohneGem_SAF). 2019.
28. PFIZER PHARMA PFE GmbH. Fachinformation FARMORUBICIN® 50 mg HL (Stand Dezember 2017). 2017.
29. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2017. August 2018.
30. Teva GmbH. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Mai 2016). 2016.
31. Teva GmbH. Fachinformation Epi Teva® 2 mg/ml Injektionslösung oder Infusionslösung (Stand August 2016). 2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 Informationen sind der Fachinformation von Talazoparib entnommen (3).

Anforderungen an die Diagnostik

Die Auswahl der Patienten für die Brustkrebsbehandlung mit Talazoparib sollte abhängig vom Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen *BRCA*-Keimbahnmutation mittels eines validierten Testverfahrens durch ein erfahrenes Labor erfolgen.

Eine genetische Beratung von Patienten mit *BRCA*-Mutationen sollte gemäß nationaler Vorschriften angeboten werden.

Anforderungen an die Qualifikationen von Ärztinnen und Ärzten

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Für Talazoparib sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 1 mg Talazoparib. Die Therapie sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden.

Talazoparib ist zur oralen Verabreichung indiziert. Um den Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden, sollten die Kapseln im Ganzen geschluckt und nicht geöffnet oder aufgelöst werden. Talazoparib kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Auslassen einer Dosis

Falls der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verordnete Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Für die Kontrolle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sollten je nach Schweregrad und klinischem Erscheinungsbild Unterbrechungen der Behandlung oder Dosisreduktionen in Betracht gezogen werden (Tabelle 3-26). Empfohlene Dosisreduktionen sind in Tabelle 3-25 aufgeführt.

Tabelle 3-25: Dosisanpassungen bei Toxizitäten

	Dosisstufe
Empfohlene Anfangsdosis	1 mg (eine 1 mg Kapsel) einmal täglich
Erste Dosisreduktion	0,75 mg (drei 0,25 mg Kapseln) einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	0,5 mg (zwei 0,25 mg Kapseln) einmal täglich
Dritte Dosisreduktion	0,25 mg (eine 0,25 mg Kapsel) einmal täglich
mg: Milligramm	

Vor Beginn der Behandlung mit Talazoparib sollte eine Kontrolle des Blutbilds erfolgen, die anschließend jeden Monat und sofern klinisch indiziert wiederholt werden sollte (siehe Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Dosisanpassungen und Dosismanagement

	Unterbrechung der Behandlung mit Talazoparib bis zum Erreichen folgender Werte Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib	
Hämoglobin < 8 g/dl	≥ 9 g/dl	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib mit der nächstniedrigen Dosierung
Thrombozytenzahl < 50.000/μl	≥ 75.000/μl	
Neutrophilenzahl < 1.000/μl	≥ 1.500/μl	
Nicht-hämatologische Nebenwirkung des Grads 3 oder 4	≤ Grad 1	Wiederaufnahme der Behandlung mit Talazoparib mit der nächstniedrigen Dosierung in Betracht ziehen oder Talazoparib endgültig absetzen
dl: Deziliter; g: Gramm; μl: Mikroliter		

Starke P-gp-Inhibitoren können zu einer erhöhten Talazoparib-Exposition führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren während der Behandlung mit Talazoparib sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Vorteile und Risiken erfolgen. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit starken P-gp-Inhibitoren nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talazoparib auf einmal täglich 0,75 mg reduziert werden. Nach dem Absetzen des starken P-gp-Inhibitors kann die Dosis von Talazoparib (nach 3-5 Halbwertszeiten des P-gp-Inhibitors) auf die vor Beginn der Behandlung mit dem starken Pgp-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden.

Gegenanzeigen

Gegenanzeigen sind Stillzeit, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der nachfolgend aufgeführten sonstigen Bestandteile:

Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet

Kapselhülle 0,25 mg: Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171)

Kapselhülle 1 mg: Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171)

Drucktinte: Schellack (E 904), Propylenglycol (E 1520), Ammoniakwasser (E 527), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid (E 525)

Kurz- oder langfristige Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen***Myelosuppression***

Bei Patienten, die mit Talazoparib behandelt wurden, wurde über Myelosuppression in Form einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie berichtet. Die Behandlung mit Talazoparib sollte erst begonnen werden, wenn sich die Patienten von hämatologischen Toxizitäten der vorhergehenden Therapie (\leq Grad 1) erholt haben.

Patienten, die mit Talazoparib behandelt werden, sollten routinemäßig auf hämatologische Parameter und Anzeichen und Symptome einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie überwacht werden. Falls es zu solchen Ereignissen kommt, wird eine Dosisanpassung (Reduktion oder Unterbrechung) empfohlen. Unterstützende Maßnahmen mit oder ohne Blut- und/ oder Thrombozytentransfusionen und/ oder die Gabe Granulozytenkoloniestimulierender Faktoren können bei Bedarf erfolgen.

Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie

Bei Patienten, die PARP-Inhibitoren, einschließlich Talazoparib, erhielten, wurde über myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie (MDS/ AML) berichtet. Insgesamt wurde bei 2 von 584 Patienten (0,3 %) mit soliden Tumoren, die in klinischen Studien mit Talazoparib behandelt wurden, über MDS/ AML berichtet. Faktoren, die zur Entwicklung eines MDS oder einer AML beitragen könnten, sind eine vorangegangene platinhaltige Chemotherapie, andere DNA-schädigende Wirkstoffe oder Strahlentherapie. Zu Beginn der Behandlung und anschließend monatlich während der Behandlung sollte eine Kontrolle des Blutbilds auf hämatologische Toxizitäten erfolgen. Bei Bestätigung eines MDS oder einer AML sollte Talazoparib abgesetzt werden.

Verhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter

Talazoparib erwies sich im in-vitro-Test auf Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten im peripheren Blut und im in-vivo-Mikrokerntest im Knochenmark von Ratten als klastogen, war im Ames-Test aber nicht mutagen, und könnte bei einer Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden. Schwangere sollten über das mögliche Risiko für den Fetus informiert werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Talazoparib nicht schwanger werden und zu Beginn der Behandlung nicht schwanger sein. Vor der Behandlung sollte bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Patientinnen müssen während der Behandlung mit Talazoparib und für mindestens 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Da die Anwendung hormoneller Verhütung bei Patientinnen mit Brustkrebs nicht empfohlen wird, sollten zwei nicht hormonelle und komplementäre Verhütungsmethoden angewendet werden.

Männlichen Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Partnerinnen sollte geraten werden, während der Behandlung mit Talazoparib und für mindestens 4 Monate nach Einnahme der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel zu benutzen (auch nach Vasektomie).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Talazoparib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien belegen eine embryofetale Toxizität. Talazoparib kann bei Verabreichung an Schwangere dem Fötus schaden. Die Anwendung von Talazoparib während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Talazoparib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für gestillte Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Während der Behandlung mit Talazoparib und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis sollte somit nicht gestillt werden.

Fertilität

Es liegen keine Informationen zur Fertilität von Patienten vor. Basierend auf nicht-klinischen Befunden in Hoden (teilweise reversibel) und Eierstock (reversibel) kann Talazoparib die Fertilität zeugungsfähiger Männer beeinträchtigen.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin ≤ 1 x obere Normgrenze [ULN]) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $>$ ULN oder Gesamtbilirubin $> 1,0$ bis $1,5$ x ULN und beliebige AST ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Untersuchungen zu Talazoparib bei Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3,0$ x ULN und beliebige AST) oder schwerer Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin $> 3,0$ x ULN und beliebige AST) vor. Talazoparib sollte bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Leberfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz ($60 \text{ ml/min} \leq \text{Kreatinin-Clearance [CrCl]} < 90 \text{ ml/min}$) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mittelschwerer Niereninsuffizienz ($30 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 60 \text{ ml/min}$) beträgt die empfohlene Anfangsdosis Talazoparib einmal täglich $0,75 \text{ mg}$. Es liegen keine Untersuchungen zu Talazoparib bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) oder Hämodialyse-Patienten vor. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder Hämodialyse-Patienten wird die Anwendung von Talazoparib nicht empfohlen. Talazoparib sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Nierenfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Talazoparib könnte einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Nach der Gabe von Talazoparib können Fatigue/ Asthenie oder Schwindel auftreten.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Talazoparib ist ein Substrat der Arzneimitteltransporter P-gp und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und wird hauptsächlich als unveränderte Verbindung über die Nieren ausgeschieden. Nachfolgend sind Wirkstoffe mit möglichen Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Talazoparib aufgeführt.

P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker P-gp-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Carvedilol, Clarithromycin, Cobicistat, Darunavir, Dronedaron, Erythromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lapatinib, Lopinavir, Propafenon, Chinidin, Ranolazin, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Tipranavir und Verapamil) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken P-gp-Inhibitors nicht vermeidbar ist, sollte die Dosis von Talazoparib reduziert werden.

P-gp-Induktoren

Bei einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifampin ist keine Anpassung der Talazoparib-Dosis erforderlich.

Die Auswirkungen anderer P-gp-Induktoren auf die Talazoparib-Exposition wurden jedoch nicht untersucht. Andere P-gp-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut) könnten die Talazoparib-Exposition verringern.

BCRP-Inhibitoren

Die Auswirkung von BCRP-Inhibitoren auf die PK von Talazoparib wurde in-vivo nicht untersucht. Eine gleichzeitige Anwendung von Talazoparib mit BCRP-Inhibitoren könnte die Talazoparib-Exposition erhöhen. Eine gleichzeitige Anwendung mit starken BCRP-Inhibitoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Curcumin and Ciclosporin) sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung starker BCRP-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, sollten die Patienten auf möglicherweise verstärkte Nebenwirkungen überwacht werden.

Wirkung säurereduzierender Arzneimittel

Die populationspharmakokinetische Analyse weist darauf hin, dass eine gleichzeitige Behandlung mit säurereduzierenden Arzneimitteln, einschließlich Protonenpumpenhemmer und Histaminrezeptor-2-Antagonisten (H₂RA) oder anderer säurereduzierender Arzneimittel, keine signifikanten Auswirkungen auf die Resorption von Talazoparib hat.

Systemische hormonelle Verhütung

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Talazoparib und oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt.

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, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der EPAR-Produktinformation entnommen (2).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (2).

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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.

Der EU-RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Dieser enthält Angaben zur Durchführung von sowohl routinemäßigen als auch zusätzlichen Pharmakovigilanz- bzw. Risikominimierungstätigkeiten.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung im EU-RMP ist in Tabelle 3-27 dargestellt. Es sind keine Studien/Aktionen des Pharmakovigilanzplans nach der Zulassung von Talazoparib geplant.

Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/ akute myeloische Leukämie (AML)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels • Abschnitt 2 der Packungsbeilage Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und Signaldetektion <ul style="list-style-type: none"> • keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • keine
Zweite primäre maligne Erkrankung (außer MDS/AML)	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und Signaldetektion <ul style="list-style-type: none"> • keine Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • keine
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitte 4.4 und 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels • Abschnitt 2 der Packungsbeilage Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • keine 	Routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten abgesehen vom Berichten von unerwünschten Reaktionen und Signaldetektion <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up Fragebogen zur Schwangerschaft (ergänzende Formulare zur Exposition bei Schwangerschaft) um weitere Daten über dieses Sicherheitsbedenken zu gewinnen Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • keine
Fehlende Informationen		
Verwendung bei schwerer Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 und 5.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels • Die Verwendung von Talazoparib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte nach Ermessen des verschreibenden Arztes unter sorgfältiger Nutzen-/Risikobewertung erfolgen. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> • keine 	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • Studie mit Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Quelle: (1) AML: akute myeloische Leukämie; EU-RMP: EU-Risk-Management-Plan; MDS: Myelodysplastisches Syndrom		

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, da der therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren, über die Angaben der Fachinformation, EPAR-Produktinformation und des EU-RMP hinausgehende Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Talazoparib.

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, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

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.

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation (3) und EPAR-Produktinformation (2) sowie die Zusammenfassung des EU-RMP herangezogen (1).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of risk management plan for Talzenna (talazoparib) 2019.
2. European Medicines Agency (EMA). Talzenna: EPAR-Produktinformation 2019.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna® 0,25 mg /1 mg Hartkapseln (Stand März 2020). 2020.

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 3-28 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 3-28 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 3-28: 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	Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen BRCA Keimbahnmutation	„Die Auswahl der Patienten für die Brustkrebsbehandlung mit Talzenna sollte abhängig vom Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen BRCA-Keimbahnmutation mittels eines validierten Testverfahrens durch ein erfahrenes Labor erfolgen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	ja
2	Aufklärung der Patienten vor genetischer Untersuchung auf BRCA-Keimbahnmutation gemäß § 9 GenDG	„Eine genetische Beratung von Patienten mit BRCA-Mutationen sollte gemäß nationaler Vorschriften angeboten werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)	ja
3	Genetische Beratung der Patienten nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses – gemäß GenDG § 10 Abs.1		ja

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)
4	Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	<p>„Vor Beginn der Behandlung mit Talzenna sollte eine Kontrolle des Blutbilds erfolgen, die anschließend jeden Monat und sofern klinisch indiziert wiederholt werden sollte (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4).“ (Seite 2, Abschnitt 4.2)</p> <p>„Myelosuppression [...] Patienten, die mit Talazoparib behandelt werden, sollten routinemäßig auf hämatologische Parameter und Anzeichen und Symptome einer Anämie, Leukopenie/ Neutropenie und/ oder Thrombozytopenie überwacht werden. [...]“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)</p> <p>„Myelodysplastisches Syndrom/ akute myeloische Leukämie [...] Zu Beginn der Behandlung und anschließend monatlich während der Behandlung sollte eine Kontrolle des Blutbilds auf hämatologische Toxizitäten erfolgen. [...]“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)</p>	ja
5	Kontrolle der Nierenfunktion	<p>„Talzenna sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur angewendet werden, wenn der Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt. Die Nierenfunktion der Patienten sowie das Auftreten von Toxizitätsanzeichen sollte sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).“ (Seite 3, Abschnitt 4.2)</p>	ja
6	Schwangerschaftsnachweis	<p>„Vor der Behandlung sollte bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)</p>	ja
Abs.: Absatz; BRCA: BReastCAncer; GenDG: Gendiagnostikgesetz; Nr.: Nummer			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben stammen aus der Fachinformation von Talazoparib mit Stand 31. März 2020 (3).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, 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 3-28 bei.

Aufklärung der Patienten vor genetischer Untersuchung auf *BRCA* Keimbahnmutation

Die Behandlung von Patienten mit Talazoparib im vorliegenden Anwendungsgebiet setzt den Nachweis einer pathogenen oder vermutlich pathogenen *BRCA* Keimbahnmutation voraus (siehe Nr. 1 der Tabelle 3-28). Vor der genetischen Untersuchung muss eine ärztliche Aufklärung gemäß § 9 des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) erfolgen (siehe Nr. 2 der Tabelle 3-28, (1)). Die verantwortliche ärztliche Person hat die betroffene Person vor der genetischen Untersuchung über Wesen, Bedeutung und Tragweite der genetischen Untersuchung aufzuklären.

Die Aufklärung der Patienten vor der genetischen Untersuchung kann über die GOP 11233 abgebildet werden, allerdings kann diese GOP ausschließlich von Fachärzten für Humangenetik oder von Vertragsärzten mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik berechnet werden.

Die genetische Untersuchung auf eine *BRCA* Mutation erfolgt mit dem Ziel der Indikationsstellung für eine Behandlung eines HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms mit Talazoparib. Daher sollte eine GOP im EBM vorliegen, über die eine entsprechende Aufklärung der Patienten vor der genetischen Untersuchung durch den behandelnden Arzt berechnungsfähig ist.

Genetische Beratung der Patienten nach diagnostischer genetischer Untersuchung auf *BRCA* Keimbahnmutation

Nach einer diagnostischen genetischen Untersuchung auf g*BRCA* soll gemäß § 10 des GenDG eine genetische Beratung angeboten werden (siehe Nr. 3 der Tabelle 3-28, (1)). Wird in der Untersuchung eine pathogene Keimbahnmutation nachgewiesen, muss eine genetische Beratung angeboten werden. Diese darf nach § 7 des GenDG nur von Fachärztinnen oder Fachärzten für Humangenetik oder anderen Ärztinnen oder Ärzten, die sich beim Erwerb einer Facharzt-, Schwerpunkt- oder Zusatzbezeichnung für genetische Untersuchungen im Rahmen ihres Fachgebietes qualifiziert haben, vorgenommen werden (1).

Die genetische Beratung kann über die GOP 11233-11235 abgebildet werden, allerdings können diese GOP ausschließlich von Fachärzten für Humangenetik oder von Vertragsärzten mit der Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik berechnet werden.

Ist der behandelnde Arzt beispielsweise Gynäkologe oder Onkologe mit Zusatzqualifikation für eine fachgebundene genetische Beratung, ist er gemäß GenDG zwar befugt die genetische Beratung durchzuführen, er hat jedoch keine Möglichkeit diese über den EBM abzurechnen.

Daher sollte eine GOP im EBM vorliegen, über die eine entsprechende genetische Beratung der Patienten nach der genetischen Untersuchung durch den behandelnden Arzt (mit Zusatzqualifikation für eine fachgebundene genetische Beratung) berechnungsfähig ist.

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

Das Vorliegen geeigneter Gebührenordnungspositionen für die Leistungen, die in Tabelle 3-28 aufgeführt sind, wurden basierend auf der EBM-Version mit dem Stand 2. Quartal 2020 überprüft (<https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>) (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.

Die ärztlichen Leistungen (ärztliche Aufklärung und genetische Beratung) unterscheiden sich nicht von den Leistungen, die durch die GOP 11233-11235 abgebildet sind.

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. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV), Bundesamt für Justiz (BfJ). Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG). 2009. p. 1-13.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2020. 2020.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Talzenna® 0,25 mg /1 mg Hartkapseln (Stand März 2020). 2020.