

Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien

Vorschläge zur Vermeidung von
Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel
von Brustkrebserkrankungen der Frau

BERICHT

Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien

Vorschläge zur Vermeidung von
Versorgungsrisiken in der Onkologie am Beispiel
von Brustkrebserkrankungen der Frau

Hans-Holger Bleß
Dr. Mathias Muth

Beratende Experten:

Dr. Johannes Bruns
Prof. Dr. Tanja Fehm
Prof. Dr. Wolfgang Janni
Prof. Dr. Diana Lüftner
Dr. Friedrich Overkamp

Berlin, 19. September 2017

Autoren

Hans-Holger Bleß
IGES Institut GmbH
Friedrichstraße 180
10117 Berlin

Dr. Mathias Muth
Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg

Inhalt

1.	Zusammenfassung	5
2.	Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien	6
2.1	Auswirkungen auf das Gesamtüberleben ist für Onkologika in frühen Therapielinien schwer messbar	6
2.2	Die europäische Zulassungsbehörde EMA bewertet das progressionsfreie Überleben als patientenrelevant	7
2.3	IQWiG und G-BA mit abweichender Position gegenüber EMA und europäischen Einrichtungen der Nutzenbewertung	7
3.	Beispiel: Therapie des metastasierten Brustkrebses	9
3.1	Bei jeder vierten Brustkrebspatientin bilden sich Metastasen	9
3.2	Leitliniengerechter Behandlung richtet sich nach dem Fortschreiten der Erkrankung	9
3.3	Fortschreiten der Erkrankung und Folgetherapien belasten die Patientinnen	9
4.	Beeinträchtigung der Versorgung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs denkbar	11
4.1	Therapiedurchbruch ohne Zusatznutzen	11
4.2	Erstattungsbetrag kann auf Basis der bisherigen Positionen von GKV und Schiedsstelle nicht geeinigt werden	11
5.	Lösungsansätze	12

1. Zusammenfassung

In klinischen Studien wird oftmals der Endpunkt „Zeit ohne Fortschreiten der Krebserkrankung“ (progressionsfreies Überleben, PFS) verwendet, um Sicherheit und Wirksamkeit eines neuen Krebsmedikamentes nachzuweisen. Dieser Endpunkt ist insbesondere in frühen Therapielinien bedeutsam, bei denen der Einfluss eines Krebsmedikamentes auf das Gesamtüberleben häufig nur schwer nachweisbar ist. Gründe dafür sind eine relativ lange Lebenserwartung der Patienten, die Vermengung mit der Wirkung von Folgetherapien sowie die Verzerrung durch den Wechsel von Probanden auf einen anderen Studienarm („cross-over“).

Am Beispiel des metastasierten Brustkrebses ist die Bedeutung einer Progression gut zu erkennen. Patientinnen sind sowohl durch das Fortschreiten der Erkrankung als auch durch notwendige Folgetherapien (z.B. Chemotherapie) stark belastet.

Neue Krebsmedikamente zum Einsatz in frühen Therapielinien sind bei der Nutzenbewertung mit besonderen Herausforderungen konfrontiert. Anders als die europäische Zulassungsbehörde EMA und andere europäische Einrichtungen der Nutzenbewertung stufen IQWiG und G-BA das PFS nämlich als nicht patientenrelevant ein und erkennen auf Basis dieses Endpunktes keinen Zusatznutzen an.

Ein fehlender Zusatznutzen kann jedoch zu einem Verlust von Therapieoptionen in der Onkologie führen.

Die vorhandenen Regularien der Nutzenbewertung sind geeignet, eine Lösung der Problematik ohne gesetzliche Änderungen herbeizuführen. Hierzu sollte mit Augenmaß sowohl eine sachgerechte Bewertung klinischer Studien erfolgen als auch der Zugang von Krebspatienten zur Versorgung einbezogen werden.

Vor diesem Hintergrund ist es sinnvoll, das PFS unter bestimmten Voraussetzungen als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt anzuerkennen. Folgende Kriterien sollten Voraussetzung hierfür sein:

1. Eingeschränkte Möglichkeit, die Überlebenszeit in den Zulassungsstudien zu bestimmen
2. Leitlinien definieren die Verlangsamung der Krankheitsprogression als explizites Therapieziel
3. Günstiges Sicherheitsprofil gegenüber Folgetherapien, die nach Fortschreiten der Krebserkrankung indiziert sind

2. Patientenrelevanz von Endpunkten in onkologischen Studien

2.1 Auswirkungen auf das Gesamtüberleben ist für Onkologika in frühen Therapielinien schwer messbar

Bei chronischen Erkrankungen ist es oft schwierig, zum Zeitpunkt der Zulassung die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geforderten Nachweise zu erbringen. Therapieziele, wie z.B. das Verhindern von Erblindung bei Patienten mit Diabetes, liegen oft soweit in der Zukunft, dass sie im Rahmen einer Zulassungsstudie nicht erfasst werden können. Die stattdessen in Abstimmung mit der europäischen Zulassungsbehörde (engl. European Medicines Agency, EMA) erhobenen Studienendpunkte werden hingegen von IQWiG und G-BA oftmals nicht akzeptiert. Insbesondere bei Diabetes und neurologischen Erkrankungen hat dies dazu geführt, dass für einen relevanten Anteil neuer Wirkstoffe der Vertrieb in Deutschland eingestellt wurde. Ca. die Hälfte der seit 2011 nutzenbewerteten Antidiabetika ist inzwischen auf dem deutschen Markt nicht mehr erhältlich. Von den drei bislang nutzenbewerteten Antiepileptika sind zwei in Deutschland nicht mehr verfügbar, das Dritte ist nach vorübergehender Marktrücknahme inzwischen wieder erhältlich.

Neu eingeführte Onkologika werden oft zunächst in späten Stadien der Erkrankung mit entsprechend geringen Lebenserwartungen der Patienten eingesetzt. Bei dieser Konstellation ist es gut möglich, in klinischen Studien den Einfluss einer Therapie auf die Überlebenszeit zu bestimmen. Bei der Prüfung von Krebsmedikamenten für Patienten mit längeren Überlebenszeiten ist es hingegen erschwert, ihren Einfluss auf das Überleben zu messen. Eine Studie zur Bestimmung der Auswirkungen eines Arzneimittels auf das Überleben dauert in der Regel solange, bis die Hälfte der Patienten verstorben ist. Je nach zu erwartender Überlebenszeit kann dies sehr lange Studiendauern zur Folge haben.

Weiterhin wird das Gesamtüberleben nicht allein durch die erste Therapie beeinflusst, die ein Patient erhält, sondern auch durch alle anderen folgenden Therapien. Bei Erkrankungen wie dem beispielhaft gewählten metastasierten Brustkrebs existieren eine Vielzahl von Therapieoptionen, die das Überleben der Patientinnen beeinflussen und somit die Aussagekraft einer Studie verzerren würden.

Kommt es im Verlauf einer klinischen Studie zu einem Fortschreiten der Erkrankung, wird den Studienteilnehmern oft ein Wechsel auf den anderen Studienarm (sog. cross-over) angeboten (EMA 2016). Dies dient dazu, den betroffenen Studienteilnehmern eine möglicherweise besser wirkende Therapie nicht zu versagen. Ein belastbarer Vergleich der beiden Studienarme ist nach so einem Wechsel allerdings nicht mehr möglich.

In der Gesamtschau existieren bei der Nutzenbewertung von Onkologika in frühen Therapielinien Herausforderungen, die mit denen bei Arzneimitteln für chronische Erkrankungen vergleichbar sind.

2.2 Die europäische Zulassungsbehörde EMA bewertet das progressionsfreie Überleben als patientenrelevant

In Zeiten großer Innovationsdynamik, wie sie derzeit in der Onkologie zu beobachten ist, stellt das PFS einen wichtigen Studienendpunkt dar. Er ermöglicht sehr viel schneller als das Gesamtüberleben Aussagen über Wirksamkeit und Nutzen eines neuen Arzneimittels.

Die EMA akzeptiert für die Zulassung von Onkologika in frühen Therapielinien Studien mit Endpunkten, die unverzerrt zu erheben sind. Hierzu gehört zum Beispiel das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (progressionsfreies Überleben, engl. progression free survival – PFS). Eine Verlängerung des PFS wird von der EMA per se als Nutzen für Patienten angesehen (EMA 2016). Üblicherweise wird das Gesamtüberleben (engl. overall survival, OS) zusätzlich erhoben. Auf die Bestimmung der Überlebenszeit kann nach den Regeln der EMA sogar ganz verzichtet werden, z.B. wenn ein Arzneimittel bei vorteilhaftem Sicherheitsprofil das PFS deutlich verlängert oder die erwartete Überlebenszeit nach Fortschreiten der Krankheit lang ist (EMA 2016).

2.3 IQWiG und G-BA mit abweichender Position gegenüber EMA und europäischen Einrichtungen der Nutzenbewertung

In deutlichem Widerspruch zu der EMA positionieren sich die in Deutschland für die Nutzenbewertung neuer Arzneimittel zuständigen Institutionen IQWiG und G-BA.

Das IQWiG lehnt es ab, das PFS zur Ermittlung eines Zusatznutzens heranzuziehen. Das Voranschreiten des Tumorwachstums wird in klinischen Studien üblicherweise basierend auf bildgebenden Verfahren ermittelt. Ein Tumorwachstum, das allein mit bildgebenden Verfahren erhoben wird, ist nach Auffassung des IQWiG nicht patientenrelevant, da es nicht zwingend mit einer Verschlechterung der Symptomatik einhergeht. Das IQWiG hält es zwar für nachvollziehbar, dass eine längere Zeit ohne Fortschreiten der Tumorerkrankung für die Patientinnen eine Zeit geringerer körperlicher und psychischer Belastung bedeutet, als wenn die Krebserkrankung weiter voranschreitet (IQWiG 2012). Es fehle jedoch der formale Nachweis (Validierung) für den Zusammenhang von PFS mit der körperlichen und psychischen Belastung (IQWiG 2012).

Der G-BA ist sich intern über die Patientenrelevanz von PFS nicht einig. Die Mehrheitsbeschlüsse führen jedoch regelhaft dazu, dass PFS bei der frühen Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant anerkannt wird. PFS wird vom G-BA als sogenannter kombinierter Studienendpunkt begriffen, der sich auf die Sterblichkeit (Mortalität) und die Krankheitslast (Morbidität) auswirkt. Auch vom G-BA wird es

kritisch gesehen, dass das Fortschreiten der Krebserkrankung nicht anhand von Symptomen erhoben wird, sondern mittels bildgebender Verfahren.

Im europäischen Vergleich nimmt Deutschland mit dieser Haltung eine Sonderrolle ein. Es ist das einzige europäische Land, in dem die Berücksichtigung von PFS von den Einrichtungen der Nutzenbewertung durchgehend abgelehnt wird. Andere europäische Länder gehen in unterschiedlichen Ausprägungen differenziert mit dem PFS um. Beispielhaft seien genannt die grundsätzliche Anerkennung bei geringerer Auswirkung auf die Nutzenbewertung (Frankreich), die Verwendung in ökonomischen Analysen (UK) oder auch die Akzeptanz bei Vorliegen weiterer Endpunkte (Spanien).

3. Beispiel: Therapie des metastasierten Brustkrebses

3.1 Bei jeder vierten Brustkrebspatientin bilden sich Metastasen

In Deutschland erkranken jedes Jahr ca. 72.000 Frauen an Brustkrebs (Robert Koch-Institut 2016). In vielen Fällen ist durch Früherkennung und moderne Therapien eine langfristige Heilung möglich. Allerdings bilden sich bei 25-30 % der Patientinnen Metastasen, d.h. es entstehen bösartige Tochtergeschwülste in weiteren Organen wie z.B. in Lunge, Leber oder im Gehirn.

Bei 5-10 % der Patientinnen wird der Brustkrebs so spät entdeckt, dass sich bereits Metastasen gebildet haben (ESMO 2012). Weiterhin kann bei jeder fünften Patientin trotz aller Therapiemöglichkeiten nicht verhindert werden, dass der Krebs weiter wächst und andere Organe befällt (DGHO 2017a). Meistens treten die Metastasen in den ersten fünf Jahren der Erkrankung auf, zuweilen aber auch erst nach 10-15 Jahren (Tumorregister München 2016).

Brustkrebspatientinnen mit Metastasen können i.d.R. nicht mehr geheilt werden. Die Hälfte der betroffenen Frauen verstirbt innerhalb von zwei Jahren; nur jede fünfte Patientin ist fünf Jahre nach Ausbildung von Metastasen noch am Leben (Tumorregister München 2016). Die Behandlung dieser Patientinnen ist darauf ausgerichtet, das Fortschreiten der Erkrankung so lange wie möglich aufzuhalten und die Symptome zu verbessern (DGHO 2017a). Daher kommt einer guten Verträglichkeit der Therapie eine besondere Bedeutung zu (DGHO 2017a).

3.2 Leitliniengerechte Behandlung richtet sich nach dem Fortschreiten der Erkrankung

Zur Therapie des metastasierten Brustkrebses stehen unterschiedliche Wirkstoffe zur Verfügung, die nach den Leitlinien patientenindividuell in einer bestimmten Reihenfolge eingesetzt werden sollen. Ein Wechsel der Therapie ist dann angezeigt, wenn es trotz Behandlung zu weiterem Tumorwachstum kommt. So beginnt man bei der häufigsten Form von Brustkrebs üblicherweise mit einer Antihormontherapie, worauf eine Chemotherapie folgen kann (AGO 2017, ASCO 2014, 2016, AWMF 2012, DGHO 2017a, ESMO 2017b).

Um zu überprüfen, ob eine Patientin auf die gewählte Therapie anspricht, geben die Leitlinien eine spezielle Diagnostik vor. Hierzu gehören die klinische Untersuchung, die Bestimmung von Laborwerten sowie die Überwachung des Tumors mit bildgebenden Verfahren (AGO 2017, ASCO 2016, AWMF 2012, DGHO 2017a, ESMO 2017a).

3.3 Fortschreiten der Erkrankung und Folgetherapien belasten die Patientinnen

Auch wenn eine Patientin zunächst gut auf eine Antihormontherapie reagiert, können die Krebszellen nach einer gewissen Zeit resistent werden, und die Krebs-

erkrankung schreitet wieder voran. Diese Situation stellt eine bedeutende klinische Herausforderung dar (AGO 2017). Je länger das Fortschreiten der Erkrankung gestoppt bzw. verzögert werden kann, umso länger verzögert sich auch das Auftreten von belastenden Symptomen. Weiterhin wird Zeit gewonnen, bis es nötig wird, auf andere Therapien zu wechseln, die mit neuen, beeinträchtigenden Nebenwirkungen oder Krankenhausaufenthalten einhergehen können (Irvin *et al.* 2011). Insbesondere eine Chemotherapie geht mit erheblichen Beeinträchtigungen für die Patientinnen einher, was sich in deutlich erhöhten Therapieabbruchraten in klinischen Studien ausdrückt (Cristofanilli *et al.* 2016, Finn *et al.* 2016, Yardley *et al.* 2013).

Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass das Fortschreiten von Brustkrebs mit Metastasen zugleich zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führt. Mit einem von den Patientinnen auszufüllenden Fragebogen (MBC-P) konnte gezeigt werden, dass ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und dem Fortschreiten der Erkrankung sowie dem Ansprechen auf die Therapie besteht. (Hurvitz *et al.* 2013). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass sich das Fortschreiten der Erkrankung auch negativ auf die Symptomatik der Patientinnen auswirkt (Walker *et al.* 2011).

4. Beeinträchtigung der Versorgung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs denkbar

4.1 Therapiedurchbruch ohne Zusatznutzen

Die neue Wirkstoffgruppe der sog. CDK4/6-Inhibitoren zeigt in Kombination mit bestimmten etablierten Wirkstoffen eine Verlängerung des PFS auf z. T. mehr als das Doppelte und wird als Durchbruch in der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebses angesehen. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat dem ersten Vertreter dieser Wirkstoffklasse, Palbociclib, den Break-Through-Status zuerkannt (FDA 2015).

Das IQWiG kommt bei der Nutzenbewertung von Palbociclib zu dem Schluss, dass das PFS keinen validen Ersatz (Surrogat) für das Gesamtüberleben darstellt und bezieht das PFS nicht in die Bewertung mit ein. Da Palbociclib mit etablierten Wirkstoffen kombiniert wird – und bei der Kombinationstherapie naheliegenderweise mehr Nebenwirkungen auftreten als unter der Therapie mit den etablierten Wirkstoffen allein – folgert das IQWiG daher, dass Palbociclib gegenüber der Vergleichstherapie einen Schaden verursacht.

In ihrer Stellungnahme bezeichnet die DGHO die methodischen Defizite des IQWiG bei der Erfassung von Endpunkten wie dem PFS als gravierend (DGHO 2017b).

Der G-BA kommt in seiner Beschlussfassung zu der gleichen Bewertung der jeweiligen Studienendpunkte wie das IQWiG und stellt fest, dass ein Zusatznutzen für Palbociclib nicht nachgewiesen werden konnte (G-BA 2017).

4.2 Erstattungsbetrag kann auf Basis der bisherigen Positionen von GKV und Schiedsstelle nicht geeinigt werden

Nach der bisherigen Gesetzeslage dürfen die Kosten für ein neues Arzneimittel die Kosten der Vergleichstherapie nicht überschreiten, wenn kein Zusatznutzen nachgewiesen werden konnte. Im vorliegenden Fall wird der neue Wirkstoff mit einem generisch verfügbaren Wirkstoff kombiniert, der zugleich die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Wenn aber die Kombination mit der Vergleichstherapie nicht mehr kosten darf als die Vergleichstherapie selber, kommt für das neue Arzneimittel ein Preis von null € heraus – so zumindest die bisherige Position des GKV-Spitzenverbandes bei derartigen Konstellationen, die sich auch die Schiedsstelle grundsätzlich zu eigen macht (Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V 2017). Eine Marktrücknahme des neuen Arzneimittels, mit dem bereits viele Patientinnen behandelt werden, ist daher ein realistisches Szenario.

Mit dem Arzneimittel-Versorgungsstärkungsgesetz (AMVSG) wurde die bisherige gesetzliche Limitierung des Erstattungsbetrages auf die Kosten der Vergleichstherapie jedoch etwas gelockert, so dass eine Einigung zumindest rechtlich möglich wäre.

5. Lösungsansätze

Die Anerkennung eines klinischen Endpunktes als patientenrelevant obliegt dem IQWiG bzw. dem G-BA im konkreten Fall. Die vorhandenen Ermessensspielräume reichen aus, eine Lösung der geschilderten Problematik ohne gesetzliche Änderungen herbeizuführen. Eine Nutzenbewertung mit Augenmaß sollte sowohl die sachgerechte Bewertung klinischer Studien vornehmen als auch den Zugang von Krebspatienten zur Versorgung in ihre Entscheidungen einbeziehen.

Um einen Verlust von Therapieoptionen – insbesondere in frühen Therapielinien – in der Onkologie zu verhindern, müsste die Zeit ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (PFS) unter bestimmten Voraussetzungen als eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt werden. Die Voraussetzungen sollten im Einklang mit den Regelungen der EMA definiert werden.

Eine Anerkennung sollte insbesondere dann erfolgen, wenn

4. die Überlebenszeit in den Zulassungsstudien nur eingeschränkt zu bestimmen ist, weil
 - die zu erwartende Überlebenszeit der Patienten vergleichsweise lang ist,
 - mögliche weitere Folgetherapien die Beurteilung der Überlebenszeit im Hinblick auf einen bestimmten Wirkstoff einschränken
 - ein Wechsel zwischen Therapiearmen möglich ist,
5. die Verlangsamung der Krankheitsprogression ein in Leitlinien erklärtes Therapieziel ist,
6. nach Fortschreiten der Krebserkrankung Folgetherapien indiziert sind und die Substanz gegenüber diesen Folgetherapien ein günstiges Sicherheitsprofil aufweist.

Literatur

- AGO (2017): Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit primärem und metastasiertem Brustkrebs. Ulm: Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.,. http://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/maerz2015/de/2015D_All_e_aktuellen_Empfehlungen.pdf [Abruf am: 14.03.2017].
- ASCO (2014): Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2–negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology* 32(29), 3307-3329. ISSN: 0732-183X.
- ASCO (2016): Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1 34(25), 3069-3103.
- AWMF (2012): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 3.0, Aktualisierung 2012. AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL. Berlin: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, Colleoni M, DeMichele A, Loi S & Verma S (2016): Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 17(4), 425-439. ISSN: 1470-2045.
- DGHO (2017a): Mammakarzinom der Frau. Leitlinie. ICD-10: C50.0 - 50.9. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand: April 2017). Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html> [Abruf am: 02.05.2017].
- DGHO (2017b): Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Palbociclib, veröffentlicht am 1. März 2017. Vorgangsnummer 2016-12-01-D-264, IQWiG Bericht Nr. 491. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.
- ESMO (2017a): 3rd ESO–ESMO international consensus guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *The Breast* 31, 244-259. ISSN: 0960-9776.
-

- ESMO (2012): Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 23 Suppl 7, vii11-19. DOI: 10.1093/annonc/mds232.
- ESMO (2017b): New ESMO-MCBS grading for palbociclib in ER-positive/HER-2 negative (luminal) ABC. eUpdate 25 April 2017. This update refers to the 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines For Advanced Breast Cancer (ABC 3). <http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/3rd-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-3/eUpdate-Advanced-Breast-Cancer-Treatment-Recommendations> [Abruf am: 02.05.2017].
- FDA (2015): Approved Drugs - Palbociclib. <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm432886.htm> [Abruf am: 15.03.2017].
- Finn RS, Martin M, Rugo H, Jones S, Im S & Gelmon K (2016): PALOMA-2: primary results from a phase III trial of palbociclib (P) with letrozole (L) compared with letrozole alone in postmenopausal women with ER+/HER2-advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 34(suppl), abstr 507.
- G-BA (2017): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib vom 18. Mai 2017. Berlin: Gemeinsamer Bundesausschuss.
- Gemeinsame Schiedsstelle nach § 130b Abs. 5 SGB V (2017): Antrag auf Festsetzung des Vertragsinhalts für das Arzneimittel Mepolizumab (Nucala®) nach § 130b Abs. 4 SGB V -Verfahren 130b-SSt. 2-L7 . Schiedsverfahren GKV-Spitzenverband gegen GlaxoSmithKline GmbH & Co KG. Berlin, Troisdorf.
- Hurvitz SA, Lalla D, Crosby RD & Mathias SD (2013): Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 142(3), 603-609. DOI: 10.1007/s10549-013-2734-4.
- IQWiG (2012): Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan. Auftrag A10-03. Version 1.0. Stand: 29.11.2012. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
- Irvin W, Jr., Muss HB & Mayer DK (2011): Symptom management in metastatic breast cancer. *Oncologist* 16(9), 1203-1214. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0159.
-

Robert Koch-Institut (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin. ISBN: 978-3-89606-279-6.

Tumorregister München (2016): ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) Survival. München. https://tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf [Abruf am: 15.03.2017].

Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ & Schwartzberg LS (2011): Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes* 9, 46. DOI: 10.1186/1477-7525-9-46.

Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, Hortobagyi GN, Campone M, Pistilli B & Piccart M (2013): Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Advances in therapy* 30(10), 870-884. ISSN: 0741-238X.



IGES Institut GmbH
Friedrichstraße 180
10117 Berlin
www.iges.com