

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Abemaciclib (Verzenios<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 3B**

*Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie*

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

Stand: 30.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	38
3.2.4 Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation.....	45
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	62
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	63
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	86
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	96
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	97
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	100
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	100
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	110
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	111
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	112
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	112
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	113

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 115

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsanforderung 2021-B-322-Z .....	12
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation Brustkrebs (8. Auflage) .....	26
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC (8. Auflage) .....	28
Tabelle 3-4: Brustkrebs: Molekulare Subtypen, Häufigkeiten und Prognose.....	31
Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland im Jahr 2016 und 2017 (2, 7) .....	39
Tabelle 3-6: Brustkrebsinzidenz in Deutschland für 2013-2017 .....	41
Tabelle 3-7: 2-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate .....	43
Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate .....	43
Tabelle 3-9: Inzidenz von Brustkrebs für die Jahre 2019-2025 .....	44
Tabelle 3-10: 2-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs für die Jahre 2019-2025.....	44
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	45
Tabelle 3-12: Herleitung der Zielpopulation für die vorliegenden AWG und Bestimmung der Anzahl der Patientinnen .....	49
Tabelle 3-13: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	61
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	76
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	81
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	82
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	90
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	91
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	91
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Postmenopausal, Initiale Therapie, Patientenpopulation A1: .....	92

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

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Prä-/perimenopausal, Initiale Therapie, Patientenpopulation A2.....	93
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Postmenopausal, nach vorangegangener endokriner Therapie, Patientenpopulation B1 .....	93
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Prä-/perimenopausal, nach vorangegangener endokriner Therapie, Patientenpopulation B2 .....	94
Tabelle 3-25: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-3-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 768) .....	106
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP....	111
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	114

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs .....	36
Abbildung 2: Weltweite Brustkrebsinzidenz und -mortalität, 2018 .....	39
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2015 – 2016 je 100.000 .....	42

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

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AI	Aromataseinhibitor
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil counts)
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BRCA1 und 2	Breast Cancer 1 und 2
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor (Cyclin-dependent Kinases 4/6-Inhibitor)
Cm	Zentimeter
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
D. h.	Das heißt
DL	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society of Medical Oncology

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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ESO	European School of Oncology
ET	endokrine Therapie
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risiko-Management-Plan (Risk-Management-Plan)
Fulv	Fulvestrant
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDC	Invasives duktales Karzinom
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
I.m.	Intramuskulär
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In situ Hybridisierung
IU	International Unit
Ki67	Antigen Ki (Kiel)-67
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
MATE	Multidrug and Extrusion Toxin Protein
Mg	Milligramm
ML	Milliliter

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

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTor	Mammalian Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
N.b.	Nicht berichtet
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer
NW	Nebenwirkung
OCT2	Organic Cation Transporter 2
O. g.	Oben genannte
P-gp	P-Glycoprotein
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat 3-kinase, katalytische Untereinheit alpha
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGR	Progesteronrezeptor
RKI	Robert Koch-Institut
S.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
U. a.	Unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V. a.	Vor allem
VTE	Venöse Thromboembolien
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
Z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Z. Z.	Zur Zeit

### 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.*

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem

Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (1).

Das vorliegende Dossier umfasst die erneute Nutzenbewertung der Kombination Abemaciclib plus Fulvestrant im Anwendungsgebiet (AWG). Im Zuge einer initialen Nutzenbewertung hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zunächst bis zum 15.03.2020 befristet (2). Der Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung zu Abemaciclib im AWG erfolgte am 03.09.2020 und wurde zunächst bis zum 01.06.2021 und schließlich bis zum 01.12.2021 zeitlich in seiner Geltungsdauer für folgende zwei Teilpopulationen befristet (3, 4):

- a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben
- b1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor -positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Für prämenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie oder mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulationen a2 und b2) hatte der G-BA im Zuge des Beschlusses vom 03.09.2020 keine Befristung ausgesprochen. Aktuellere, nutzenbewertungsrelevante Evidenz als jene, welche bereits im Dossier vom 12. März 2020 dargestellt wurde, liegt für diese Teilpopulationen nicht vor. Da diese Patientinnen jedoch formal Gegenstand des vorliegenden AWG sind, finden diese im vorliegenden Modul ebenfalls Berücksichtigung.

Die Teilpopulationen a1 und b1 sind im Rahmen der vorliegenden Neubewertung Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Aus den vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) (siehe Abschnitt 3.1.2), wählt die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) für beide Teilpopulationen **Fulvestrant** (Tabelle 3-1).

Für das vorliegende AWG wird für die beschriebenen Teilpopulationen davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht (5).

Die Wahl der ZVT steht im Einklang mit der vom G-BA vergebenen ZVT (siehe Abschnitt 3.1.2).

### 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).*

Mit dem Ziel, eine aktuelle Einschätzung zur ZVT seitens des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erhalten, hatte Lilly im Rahmen einer Beratungsanforderung den G-BA ersucht, Stellung zur Frage zu nehmen, ob sich seit dem Beschluss vom 03. September 2020 grundsätzliche Änderungen hinsichtlich der ZVT sowie der Akzeptanz von Fulvestrant als möglichen Komparator im AWG des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen ergeben haben.

Am 08. Januar 2021 fand hierzu ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2020-8-324) (5). Gemäß G-BA wurde der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation durch systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Auf dieser Basis wurde die ZVT für postmenopausale Frauen im vorliegenden AWG des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bestimmt. In Form eines Schreibens vom 30.09.2021 teilte der G-BA mit, dass im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse eine Aktualisierung der ZVT erfolgt sei (6) (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsanforderung 2021-B-322-z

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsanforderung 2021-B-322-z
a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anastrozol</li> <li>• Letrozol</li> <li>• <b>Fulvestrant</b></li> <li>• ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind</li> <li>• Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</li> <li>• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</li> <li>• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> <li>• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>
b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamoxifen</li> <li>• Anastrozol</li> <li>• <b>Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</b></li> </ul>

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

Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Beratungsanforderung 2021-B-322-z
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</li> <li>• Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</li> <li>• Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist</li> <li>• Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</li> <li>• Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</li> <li>• Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer</li> <li>• Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> <li>• Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</li> </ul>
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)	

Zur Akzeptanz von Fulvestrant als geeigneten Komparator für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie führt der G-BA aus, dass eine Diskrepanz zwischen der Zulassung einerseits und der in den Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant andererseits bestünde. So sieht die Zulassung von Fulvestrant einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor, während in der etablierten Versorgung der Einsatz von Fulvestrant nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellt. Die Geschäftsstelle führt aus, dass sie in dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation einen hinreichenden medizinischen Sachgrund sieht, der es trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigen würde, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen.

Der Stellenwert von Fulvestrant als Therapieoption im AWG spiegelt sich in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland wider. Versorgungsdaten aus dem Tumorregister Mammakarzinom (TMK) und dem PRAEGNANT-Register zeigen, dass nur etwa die Hälfte der erfassten Patientinnen, die Fulvestrant im Rahmen einer Zweitlinientherapie erhielten, mit der antiöstrogenen Therapie Tamoxifen vorbehandelt waren (7, 8). Aus medizinischer Sicht wird auch die Therapie mit einem Aromataseinhibitor (AI) als antiöstrogene Therapie bewertet, da der AI die Bildung von Östrogen blockiert. Fachgesellschaften wie die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO), die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) und auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) verweisen auf die weite Verbreitung und Effektivität von Fulvestrant in allen Therapielinien zur Behandlung des lokal

fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen unabhängig von der konkreten Vorbehandlung (7, 9).

Aus den durch den G-BA vorgegebenen Möglichkeiten und basierend auf den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien sowie den Ergebnissen der MONARCH-2-Studie und der MONARCH plus-Studie wird für die Populationen als initiale endokrine Therapie sowie nach vorangegangener endokriner Therapie dazu

- **Fulvestrant**

als ZVT und zur Beantwortung der Fragestellung im AWG ausgewählt.

Konsistent zu den Vorgängerdossiers werden vollständigshalber für die vorliegende Nutzenbewertung auch die Teilpopulationen a2 und b2, für die keine Befristung durch den G-BA erfolgt war, dargestellt. Da die ZVT für prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs ohne (Teilpopulation a2) oder mit initialer endokriner Therapie (Teilpopulation b2) nicht Gegenstand des Beratungsgesprächs vom 08. Januar 2021 war, bezieht sich Lilly auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 11. Dezember 2019 (Vorgangsnummer 2019-B-245), in welchem unter anderem die ZVT dieser Patientinnen adressiert wurde (10). Im Rahmen des Gesprächs hatte die Geschäftsstelle die ZVT für diese Patientinnen wie folgt bestimmt:

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

- Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion oder
- ggf. Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden

b2) Prä-/perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.
- im vorliegenden AWG sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Für postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie (11). Sofern die Substanzgruppe noch nicht angewandt wurde, sieht die Leitlinie eine Kombinationstherapie aus einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit einem Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor(CDK 4/6-Inhibitor) vor. Fulvestrant wird, insbesondere nach Vorbehandlung mit einem

Aromatasehemmer, aber auch als erste Therapielinie genannt, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen (11).

Auch für prä-menopausale Patientinnen empfiehlt die S3-Leitlinie eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie (11). Die endokrin-basierte Therapie sollte bei diesen Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und – in Abhängigkeit der Vortherapie– in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant erfolgen. Sofern CDK4/6-Inhibitoren nicht gegeben werden, sieht die Leitlinie als initialen Therapieschritt die Ausschaltung der Ovarialfunktion (mittels Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen vor. Bei Progression des Tumorgeschehens oder Kontraindikation von Tamoxifen kommen Aromatasehemmer plus GnRH-Analoga oder Fulvestrant plus GnRH-Analoga infrage. Die Therapie sollte unter Beibehaltung der ovariellen Suppression weitgehend in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.

Die aktuellen Empfehlungen der (AGO) aus dem Jahr 2021 sehen die endokrin-basierte als erste Therapieoption des metastasierten hormonrezeptor-positiven Brustkrebses (12). Den höchsten Empfehlungsgrad für postmenopausale Frauen mit HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs erhält dabei eine Therapie mit CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant. Hinsichtlich einer endokrinen Monotherapie sieht die Leitlinie keinen Hinweis auf die Überlegenheit eines einzelnen Aromatasehemmers. Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit dem mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitor Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinien-Therapie bevorzugt ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden. Eine prämenopausale Patientin unter GnRH-Analoga-Therapie oder nach Ovariectomie kann entsprechend der AGO-Empfehlungen analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden, da sie durch die GnRH-Therapie aus medizinischer Sicht funktionell postmenopausal ist. Dieses wird durch die Werte der Hormonbasisuntersuchung bestätigt, die unter GnRH einer postmenopausalen Frau entsprechen.

Die 5. Ausgabe der European School of Oncology (ESO)-European Society of Medical Oncology (ESMO) International Consensus Guideline for Advanced Breast Cancer spricht sich für eine Kombinationstherapie aus CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant als Therapiestandard aus. Zwar sehen die Autoren eine entsprechende Kombinationstherapie überwiegend im Kontext einer initialen endokrinen Therapie, die Leitlinie weist dabei aber explizit darauf hin, dass noch nicht abschließend geklärt sei, ob CDK4/6-Inhibitoren bevorzugt an Patientinnen mit oder ohne Vorbehandlung gegeben werden sollten. Zudem nennt die Leitlinie Aromatasehemmer, Tamoxifen oder Fulvestrant als bevorzugte Komponenten eines endokrinen Therapieansatzes und führt aus, dass für einige Patientinnen auch eine endokrine Monotherapie eine Therapieoption darstellen kann (13). Für prämenopausale Frauen empfiehlt die Leitlinie die Ausschaltung der Ovarialfunktion und eine Therapie analog der Empfehlungen für postmenopausale Frauen.

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

*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 zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation (1) entnommen, die Therapieempfehlungen den deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Niederschriften des G-BA-Beratungsgesprächs für die vorliegende Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2020-8-324 und 2021-B-322-z) (5) liegen dem Dossier anbei.

### **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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Juli 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 5. Dezember 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4062/2019-12-05\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-401\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4062/2019-12-05_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib ( Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) - 03. September 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4062/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-401\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4062/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf).

- [ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-531\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) - 01. April 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4772/2021-04-01\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_Frist\\_D-531\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4772/2021-04-01_AM-RL-XII_Abemaciclib_Frist_D-531_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
  5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-324. Abemaciclib zur Behandlung des HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 8. Januar 2021.
  6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2021-B-322-z (alte Verfahren: 2020-B-324) Abemaciclib zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 2021.
  7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 18. Mai 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
  8. 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*. 2018;37:42-51.
  9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Wirkstoff Abemaciclib, 11. März 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-409/2019-03-11\\_Wortprotokoll\\_Abemaciclib-Kombi-Fulvestrant\\_D-401.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-409/2019-03-11_Wortprotokoll_Abemaciclib-Kombi-Fulvestrant_D-401.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
  10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-245. Abemaciclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 11. Dezember 2019.
  11. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
  12. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2021. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2021/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2021.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]

13. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology* : official journal of the European Society for Medical Oncology. 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.*

#### Definition und Häufigkeit der Erkrankung

Die relevante Zielpopulation für eine Abemaciclib-Kombinationstherapie mit Fulvestrant sind Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie (1).

Im Folgenden wird der Begriff Brustkrebs verwendet. Die als synonym anzusehende Bezeichnung Mammakarzinom wird jedoch zum Beispiel (z. B.) beim Zitieren entsprechender Indikationstexte aus der Fachinformation wörtlich übernommen.

Brustkrebs ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse und tritt nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Nur etwa 1% aller Neuerkrankungen betreffen Männer (2).

Während sich die Mehrzahl der Tumore in der Brust bei Untersuchungen als benigne herausstellt, gehen die malignen Tumore fast immer vom Drüsenanteil der Brust aus. Lobuläre Karzinome entstehen in den Drüsenläppchen, während sich duktale Karzinome in den Milchgängen entwickeln (3). Histologisch dominiert das invasiv duktale Karzinom (IDC, nach der Klassifikation [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10: C50.0-50.9] als nicht-spezifischer Typ bezeichnet), gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen und dem medullären Karzinom. Das duktale Carcinoma in situ (DCIS) und die atypische duktale Hyperplasie sind Präkanzerosen (4). Als invasive Tumore werden jene bezeichnet, die über die Wand der Milchgänge oder der Drüsenläppchen ins umgebende Fett- oder Brustgewebe gewachsen sind (in der Mehrzahl IDC) (5).

Weltweit war Brustkrebs im Jahr 2020, noch vor dem Lungenkarzinom, die häufigste Krebserkrankung mit geschätzten 2.261.419 (11,7%) neu diagnostizierten Fällen (beide Geschlechter) (6).

Mit rund 69.000 Neuerkrankungen im Jahr 2016 und 67.300 Neuerkrankungen im Jahr 2017 ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mindestens 6.000 in situ Tumore (DCIS) (2, 7). Auf Basis der aktuellen

Inzidenzraten erkrankt damit etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Ca. drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Insgesamt liegt die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken, für im Jahr 2008 in Deutschland geborene Mädchen bei 9% (4).

### **Ätiologie/Pathogenese**

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung. Biologisch verschiedene Subtypen korrelieren mit einer genetischen Belastung und dem Risiko für präkanzeröse Veränderungen. Sie sind zunehmend relevant für die Prognose und prädiktiv für den Einsatz unterschiedlicher Therapiestrategien (4).

Die Ätiologie von Brustkrebs ist weitgehend unbekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen (Multi-Step-Karzinogenese) handelt. In etwa der Hälfte der familiär gehäuft auftretenden Fälle (5-10% aller Brustkrebserkrankungen) liegt der genetischen Belastung eine Veränderung der Reparaturgene, der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene Breast Cancer 1 und 2 (BRCA1 und 2) zugrunde (2, 4, 8). Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation erkranken statistisch gesehen circa (ca.) 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko und haben ein lebenslanges Risiko von durchschnittlich 60%, an Brustkrebs zu erkranken. Zudem konnten mittlerweile auch weitere Risikogene identifiziert werden (8). Aktuell können ca. 50% der familiär gehäuften Mammakarzinome anhand bekannter genetischer Veränderungen erklärt werden.

Die Mehrheit der Brusttumore entsteht jedoch nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnis spontan durch somatische Mutation (9).

### **Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind weiterhin nicht vollständig geklärt. Es wurden jedoch multiple Risikofaktoren identifiziert, die die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Brustkrebs erhöhen (10-15).

Der wichtigste Risikofaktor für Brustkrebs ist weiterhin das Lebensalter. Die Mehrzahl der invasiven Brustkrebsfälle wird bei Frauen über 55 Jahren diagnostiziert (16). Protektive Faktoren sind beispielsweise das Gebären von Kindern im jungen Lebensalter und längeres Stillen. Das Ausmaß der Lebenszeitexposition von weiblichen Geschlechtshormonen (Östrogen und Progesteron) stellt ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs dar.

**Risikofaktoren** für Brustkrebs sind z. B. (2):

- Lebensalter: Der wichtigste Risikofaktor für Brustkrebs ist weiterhin das Lebensalter. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter an (Diagnose der Mehrzahl der invasiven Brustkrebsfälle bei Frauen über 55 Jahre) (16)
- Geschlecht: häufigeres Auftreten bei Frauen als bei Männern (16)

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

- Späte Menopause: Alter bei Beginn  $\geq 55$  Jahre. Eine hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens erhöht das Risiko (17)
- Exposition gegenüber einer Hormontherapie: (18-21)
- Gewicht und Bewegung: Übergewicht und mangelnde Bewegung (22, 23)
- Dichte des Brustgewebes: hohe mammographische Dichte (16, 21, 24)
- Menstruation: frühe Menarche (Alter bei Beginn  $\leq 12$  Jahre) (25)
- Behandlung mit oralen Kontrazeptiva (26-29)
- Eine geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit erhöhen das Risiko (16, 30, 31)
- Diethylstilbestrol-Exposition (16, 32, 33)
- Genetische Faktoren (34), spezielle Erbgutvarianten, die zum Brustkrebsrisiko beitragen (Single Nucleotide Polymorphisms) (8, 35), mit genetischen Mutationen, wie z. B. BRCA1, BRCA2, partner and localiser of BRCA2 (PALB2), RAD51 (36)
- Familiäre Brustkrebsanamnese (16, 37). Rund 30% aller Frauen mit Brustkrebs in Deutschland weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung (8)
- Benigne Brustkrankung in der Anamnese (38-40)
- Exposition gegenüber Bestrahlung (41, 42)
- Ethnizität (43)
- Konsum von Alkohol (44)
- Typ-2-Diabetes mellitus (36)

Das Ausmaß der Lebenszeitexposition von weiblichen Geschlechtshormonen (Östrogen und Progesteron) stellt ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs dar.

**Protektive Faktoren** gegen Brustkrebs sind z. B.:

- Längeres Stillen (16, 45)
- Schwangerschaften und Geburten im jungen Lebensalter (16)
- Körperliche Aktivität (16, 46-48)

### **Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten**

Brustkrebs tritt, wie bereits beschrieben, nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Speziell für Deutschland liegen gemäß dem Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2016 die Neuerkrankungsraten für Frauen fast 100-fach höher als für Männer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 64 Jahren für Frauen (2).

### **Diagnostik und Screening**

Brustkrebs wird am häufigsten über Screening-Programme, das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm oder Selbst-Untersuchungen der Brust entdeckt. Als Screening steht in Deutschland das Mammographie-Screening für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr zur Verfügung (8).

Die Mammographie gilt als die am häufigsten genutzte Methode zur Erkennung von Brustkrebs und senkt laut evidenzbasierten Belegen die Mortalität bei Frauen mit Brustkrebs im Alter von 50 bis 69 Jahren. Darüber hinaus besteht jedoch vermehrt das Risiko für Diagnosen von klinisch nicht signifikanten Tumoren im Sinne von Überdiagnosen. Ein Nutzen der Mammographie für Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren ist nicht gesichert. Selbst-Untersuchungen der Brust konnten keinen Mortalitätsvorteil aufzeigen.

Technologien wie Ultraschall, Magnetresonanztomografie (MRT) und molekulare Bildgebung der Brust werden zusätzlich zur Mammografie durchgeführt, stellen jedoch kein Screening-Instrument für die Durchschnittsbevölkerung dar (49).

Die finale Diagnosestellung basiert schließlich auf einer klinischen Untersuchung in Kombination mit einer Bildgebung und wird durch eine pathologische Bewertung bestätigt. Die Bildgebung schließt eine bilaterale Mammografie sowie eine Ultraschalluntersuchung der Brust und regionalen Lymphknoten ein. Ein MRT der Brust wird bei speziellen Situationen in Betracht gezogen (50).

Wenn ein metastasiertes Stadium vermutet wird, werden in der Regel Röntgenuntersuchungen wie die Ganzkörpercomputertomografie, MRT oder Skelettszintigraphien durchgeführt (8, 50).

Die ESMO Clinical Practice Guidelines zur Diagnose, Behandlung und Follow-up des frühen Brustkrebs nennen zur Beurteilung des Primärtumors neben der körperlichen Untersuchung, Mammografie, Ultraschall, für bestimmten Situationen MRT, die Kernbiopsie mit der pathologischen Bestimmung der Histologie, Grading, Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PGR), HER2 und den Antigen Ki (Kiel)-67 (Ki67)-Status (50). Dabei werden die Expression von ER / PGR, HER2 sowie Proliferationsmarker wie Ki67, die Anzahl der betroffenen regionalen Lymphknoten, die Tumorphistologie, Größe, Grading und das Vorliegen von peritumorale vaskulärer Invasion als die relevantesten prognostischen Faktoren bei frühem Brustkrebs beschrieben (50).

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollen beim invasiven Brustkrebs in der Primärdiagnostik der ER- und PGR-Status sowie der HER2-Status vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie bestimmt werden. Die Bestimmung des ER / PGR-Status soll

immunhistochemisch erfolgen. Ein Tumor wird als ER / PGR-positiv angesehen, wenn mindestens 1% der untersuchten Tumorzellkerne positiv für einen der Hormonrezeptoren sind (8). Die Leitlinien empfehlen ebenfalls entweder eine Immunhistochemie (IHC) oder eine in situ Hybridisierung (ISH)-Testung für eine Bestimmung der HER2-Expression. Der festgestellte HER2-Status kann als positiv, negativ, zweideutig oder als nicht bestimmbar eingestuft werden (51).

Zusätzlich kann die Proliferationsrate durch den IHC-Nachweis von Ki67 bestimmt werden (8). Ein Zusammenhang zwischen dem immunhistochemisch bestimmten Ki67-Proliferationsindex und der Prognose konnte in zahlreichen klinischen Brustkrebs-Studien gezeigt werden. Eine Meta-Analyse belegt, dass Ki67 ein unabhängiger prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben von Brustkrebspatientinnen ist. Die Prognose der Tumoren mit hoher Ki67-Positivität ist signifikant schlechter als die der Ki67-niedrig exprimierenden Tumore (8). Entsprechend den AGO-Empfehlungen, kann mittels Ki67-Bestimmung im Verlauf durch eine zwei- bis vierwöchige endokrine neoadjuvante Therapie das Ansprechen auf eine endokrine Therapie Vorhersagen (52).

### **Klinisches Bild**

Das Krankheitsbild wird zunächst bestimmt von lokalen Symptomen der Brust wie tastbaren Knoten, Hautveränderungen oberhalb des Tumors einschließlich der sogenannten Orangenhaut (peau d'orange), Einziehung der Haut, Konturveränderungen, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille oder Rötung und Überwärmung beim so genannten inflammatorischen Brustkrebs. Weitere lokale Symptome sind tastbar vergrößerte Lymphknoten in Axilla oder der Supraklavikularregion. Seltener werden ein fortgeschrittenes Karzinom mit Ausbreitung auf die Brustwand (cancer en cuirasse) und Ulzerationen beobachtet. Allgemeinsymptome fehlen in frühen Stadien. In fortgeschrittenen Stadien kann es zu Gewichtsabnahme und Leistungsminderung kommen. Symptome infolge von Metastasen sind Armschwellungen durch Lymphödeme bei Lymphknotenmetastasen der Axilla, Knochenschmerzen oder Knochenbrüche bei Skelettmastasen, Husten oder Dyspnoe bei pulmonaler oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen (4).

Bei Brustkrebs sind die häufigsten Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber, Lunge), Knochen/Skelett und Hirn (53-55). Studien mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs ergaben folgende Lokalisation der Metastasen: 39,6%–62% Knochen; 24,7%–60% viszeral (29% Leber und 31% Lunge); 5,5%-68% Haut und Lymphknoten; 1,7%–3% Hirn und 28%–78% Metastasen an multiplen Lokalisationen (53, 54).

### **Verlauf der Erkrankung**

Die große Mehrheit der Patientinnen (ca. 90%) mit Brustkrebs wird in frühen Tumorstadien diagnostiziert (56). Allerdings erfahren insgesamt etwa 30% der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs nach einer Therapie mit kurativer Intention mit

einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie ein Rezidiv mit Übergang in eine metastasiertes Stadium (57). Bis zu 20% der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs erleiden ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung im Rahmen einer endokrinen Standard-Therapie innerhalb der ersten zehn Jahre (58, 59).

Die Krankheitsprogression oder ein Rezidiv können damit viele Jahre nach der initialen Therapie erfolgen (60). Beim Begriff „Rezidiv“ ist zwischen einem Lokalrezidiv der Brust bzw. Brustwand, welches kurativ behandelt werden kann, und dem Fernrezidiv, d. h. Vorliegen von Metastasen, zu unterscheiden. Letzteres ist in der Regel nicht heilbar und es wird ein palliativer Therapieansatz gewählt.

Insbesondere beim Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs muss nach Behandlung der Primärerkrankung auch nach längerer Zeit noch mit dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernrezidiven bzw. Metastasen gerechnet werden. Eine Analyse des Tumorregister München (TRM) (Jahre 1978-2003) bestätigt, dass von den untersuchten M0-Patientinnen, also Patientinnen ohne vorliegende Fernmetastasen, die mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose 16% der Patientinnen Metastasen entwickelten (61). Es ist zu berücksichtigen, dass in der Erstlinien-Therapie ein Großteil der Patientinnen mit Fernmetastasen asymptomatisch sind (62).

Lediglich 5-10% der Frauen befinden sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im metastasierten Stadium (de novo metastasierter Brustkrebs) (63). Die Prognose im metastasierten Stadium ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp, Vorliegen und Lokalisation von Metastasen, dem Alter der Patientinnen, dem Vorliegen von Komorbiditäten der erhaltenen Behandlung sowie dem metastasenfremden Intervall (64). Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. zwei Jahre (65, 66) bzw. zwei bis drei Jahre (67) und in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren ca. vier Jahre (68). Die Spannweite der Überlebenszeiten auch im metastasierten Stadium ist jedoch groß und reicht bis zu mehreren Jahren (69).

Der Anteil der Patientinnen mit einer prognostisch ungünstigen viszeralen Metastasierung betrug im deutschen TMK bei Beginn der Erstlinien-Therapie ca. 59% (70) und in einem retrospektiven Chart-Review, der auch Daten aus Deutschland einschloss, ca. 66% (71). Die Daten der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden MONARCH-2-Studie sowie der MONARCH plus-Studie bilden dabei die Situation in Deutschland adäquat ab. So wiesen in der Intention to treat-Population der MONARCH-2-Studie zu Baseline 55,8% der Patientinnen viszerale Metastasen auf (72), in der MONARCH plus-Studie war dies für 60,5% der Patientinnen der Fall.

### **Belastung durch die Erkrankung/Lebensqualität**

Die Belastung für die betroffenen Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ist beträchtlich (73). Die Lebensqualität bei Brustkrebs wird durch zahlreiche patientenbezogene, krankheits- und behandlungsbedingte Faktoren beeinflusst (74). Sie wird beeinflusst durch eine Verschlechterung des körperlichen und emotionalen Wohlbefindens sowie die Notwendigkeit der Bewältigung von Symptomen durch die Tumorerkrankung und Nebenwirkungen (NW)

durch die Therapie wie z. B. Schmerzen, Fatigue, Depression und Angst (73, 75, 76). Eine Beeinträchtigung der sozialen Funktionen wie auch der Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens kann ebenfalls eingeschlossen sein (73).

Die primären Ziele der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs sind damit palliativ, mit dem Ziel der Verlängerung des Lebens und der Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität (77).

Eine Tumorprogression ist nach einer retrospektiven Analyse beim metastasierten Brustkrebs mit einer Verschlechterung der körperlichen Symptome, Fatigue, körperlichen Schmerzen, Schlafproblemen, NW durch die Therapie, Verzweiflung und Verschlechterung der Aktivität assoziiert (78). Berücksichtigt werden muss ebenfalls ein möglicher negativer Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patientinnen (79). Eine multinationale Studie untersuchte die Lebensqualität und tägliche Produktivität bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemo- oder eine Hormontherapie erhielten. Die Verschlechterung der Aktivität (gemessen durch den Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)) war in dieser Studie ausgeprägter bei den Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, als bei denen mit einer endokrinen Therapie. Zudem war die Hormontherapie mit einer verbesserten Lebensqualität assoziiert und die Patientinnen waren zufriedener mit ihrer Behandlung (76). Die Frauen erfahren insgesamt eine größere Verschlechterung, wenn die Erkrankung voranschreitet, so dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression dazu beitragen kann, diese länger in einer beruflich produktiveren Situation zu halten (80). Im deutschen PRAEGNANT-Register konnte zudem gezeigt werden, dass eine Tumorprogression bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs einen signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität hat. Patientinnen wurden ausgewertet, wenn mindestens zwei Erhebungen der Lebensqualität vorlagen, eine mindestens 14 Tage, aber nicht >6 Monate vor Progression, und eine weitere mindestens 14 Tage, aber nicht >6 Monate nach Progression. Als Vergleichskollektiv dienten Patientinnen ohne Progression mit mindestens zwei Erhebungen im Abstand von 80-630 Tagen. Der Progress selbst führte hier zu einer signifikanten Reduktion der Lebensqualität mit einer Odds Ratio von 2,22 (81).

Ähnliche Resultate ergeben sich im Rahmen des Adelphi Real World Advanced Breast Cancer Disease Specific Programme Overall bei 739 Patientinnen (USA und Europa) mit zum Großteil metastasiertem Brustkrebs, davon in der Mehrzahl mit viszerale Metastasen. Die Patientinnen mit einer endokrinen Therapie wiesen eine signifikant bessere Lebensqualität und eine höhere Zufriedenheit mit der Therapie auf als diejenigen mit einer Chemotherapie (82).

Dies bestätigen auch die Ergebnisse einer von Lilly initiierten deutschen Patientenpräferenzstudie (83).

Hinsichtlich der Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie kann die beobachtete Veränderung (Verschlechterung) endgültig oder vorübergehend sein. In einer palliativen Situation wird eine dauerhafte Verschlechterung jedoch als relevanter angesehen (84).

**Klassifikation: Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung**

Auf Grundlage der Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation lässt sich der Krankheitsverlauf entsprechend der Klassifikation der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in vier Stadien einteilen. Die TNM-Klassifikation gibt die unterschiedlichen Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors (T), des Lymphknotenbefalls (N) und Metastasen (M) an.

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die UICC aktualisieren die TNM-Klassifikation in regelmäßigen Abständen (85).

Die folgende Tabelle 3-2 zeigt die TNM-Klassifikation für Brustkrebs, 8. Auflage (86) basierend auf der deutschen S3-Leitlinie (8). Die Revision der achten Auflage der TNM-Klassifikation der AJCC für Brustkrebs berücksichtigt den Einschluss biologischer Faktoren wie Tumorgrading, Proliferationsrate, ER- und PGR-Expression, HER2-Expression sowie von Genexpression-Panels für das Staging-System. Die achte Auflage bietet eine flexiblere Plattform für eine prognostische Klassifikation basierend auf traditionellen anatomischen Faktoren und bleibt die weltweite Grundlage für das Staging von Brustkrebs (87).

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation Brustkrebs (8. Auflage)

<b>T = Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhaltspunkt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
<b>T = Primärtumor</b>	
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor  Anmerkung: Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden. Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein.
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser

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

T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
<b>N= Regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
<b>N= Regionäre Lymphknoten</b>	
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<b>M = Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Referenz: (8, 86)	
Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; Cm: Zentimeter; DCIS: Duktales Carcinoma in situ; LCIS: Lobuläres Carcinoma in situ; TNM: Tumor-Node-Metastasis	

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

Zur Zusammenfassung wird ebenfalls das System der UICC genutzt, deren Vorgaben festlegen, welchem Tumorstadium die jeweils vorliegende Kombination der T-, N- und M-Kategorien entspricht (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC (8. Auflage)

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1
* (schließt T1 mit ein) Referenz: (8) Abkürzungen: TNM: Tumor-Node-Metastasis			

Der Begriff fortgeschrittener Brustkrebs wird verwendet, um ein Krankheitsstadium zu beschreiben, das entweder lokal fortgeschritten (d. h. primär nicht operabel bzw. im Gesunden zu resezieren) oder metastasiert ist (8, 67). Lokal fortgeschritten bzw. nicht operabel oder das Auftreten von Fernmetastasen bedeutet eine palliative Therapiesituation mit den Stadien nach UICC IIIC und IV.

Die in der MONARCH-2-Studie und MONARCH plus-Studie eingeschlossenen Patientinnen können in der TNM-Klassifikation unter den Stadien T4 bzw. M1 sowie nach UICC in den Stadien IIIC und IV eingegliedert werden.

### ***Histopathologisches Grading***

Das histopathologische Tumorgrading beschreibt das Ausmaß der Veränderung der Tumorzelle im Vergleich zur Ursprungszelle. Es ist prognostisch bezüglich (bzgl.) der Aggressivität bzw.

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

der Malignität des Tumors. Das Grading reicht von Grad 1 (niedrig-maligne; gut-differenziert) bis Grad 3 (hoch-maligne; schlecht-differenziert) (88, 89), stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar und bestimmt in der Regel die Behandlung mit (90).

### **Prognostische und prädiktive Faktoren**

Neben der Tumorgroße, dem Ausmaß und der Ausbreitung des Tumors in die Lymphknoten sowie dem Vorliegen von (Fern-)Metastasen wird die Prognose der Patientinnen von den folgenden Tumoreigenschaften beeinflusst (8, 91):

- Histopathologisches Tumorgrading
- Molekulare Subtypen anhand des Hormonrezeptor-Status, des HER2-Status sowie von Proliferationsfaktoren (Ki67)
- Alter der Patientinnen
- Vorliegen von Komorbiditäten
- Body-Mass-Index
- Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion
- Tumorzellen im Knochenmark
- Zirkulierende Tumorzellen
- Krankheitsfreies Intervall
- Tumormasse des Rezidivs
- Ausgangstumorstadium
- Zeitraum bis zur Metastasierung
- Lokalisation und Anzahl der Metastasen (z. B. schlechtere Prognose bei viszeraler Metastasierung) (54, 92)
- Ethnizität (93)

Die intrinsischen Subtypen der Tumorzellen, der HER2- sowie der Hormonrezeptor-Status (Östrogen und Progesteron) sind neben der Abschätzung der Prognose auch für die Therapiewahl entscheidend.

### **Gen-Expressions-Klassifikation/Hormonrezeptor-Status/Molekulare Subtypen**

Wie zuvor beschrieben, ist Brustkrebs keine einheitliche homogene Erkrankung (4). Die umfangreiche molekulare Charakterisierung hat die Betrachtung von Brustkrebs deutlich verändert und umfasst neben der IHC (z. B. ER, PR, HER2), Proliferationsmarkern wie Ki67,

die genomische (z. B. BRCA1, BRCA2, PIK3CA) wie auch die Charakterisierung durch Immunomarker (Tumor infiltrierende Lymphozyten und Programmed death-ligand 1) (36).

Brustkrebs wird auf der Basis der auf der Zelloberfläche exprimierten Rezeptoren bzw. anhand eines immunhistochemischen Algorithmus grundsätzlich in vier große molekulare (intrinsische) Subtypen (Luminal A, Luminal B, basal-like und HER2-enriched; siehe Tabelle 3-4), unterteilt (8). Die Rezeptoren werden mittels IHC bestimmt. Der Proliferationsfaktor Ki67 wird ebenfalls in der Brustkrebs-Klassifikation verwendet (94). Der Hormonrezeptor-Status bestimmt sowohl die Prognose als auch die Wahl der Therapie (8). Luminal A-Typ-Tumore sind am stärksten differenziert und langsam wachsend. Der basale Subtyp (triple-negativ, TNBC) und der HER2-Typ sind schlecht differenziert und mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert (95).

Je nach Quelle besitzen lediglich ca. 10-20% der Patientinnen einen TNBC-Status (91, 96, 97). Sie weisen ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung auf und die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert (91, 96). Mit einer vergleichsweise ungünstigen Prognose besitzen metastasierte TNBC-Patientinnen ein medianes Überleben von weniger als einem Jahr (98).

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

Tabelle 3-4: Brustkrebs: Molekulare Subtypen, Häufigkeiten und Prognose

Molekularer Subtyp	Inzidenz (Brustkrebs, weltweit diagnostiziert) (99-101)	Typischer histol. Grad (102, 103)	4-Jahres-ÜL-Rate (104)	Versagen einer initialen Therapie früher Brustkrebs innerhalb von 7 Jahren <sup>a</sup> (105)	Immunhistochemische Charakteristika
<b>Luminal A</b>	42–59%	1-2	93%	9%	ER-positiv und/oder PGR-positiv HER2-negativ Niedriges Ki67
<b>Luminal B</b>	6–19% (ca. 30-40% HR+, HER2-negativ)	2-3	<90%	15%	ER-positiv und/oder PGR-positiv HER2-positiv HER2-negativ mit hohem Ki67
<b>Basal-like (TNBC)</b>	7–12%	2-3	83%	25%	ER-negativ PGR-negativ HER2-negativ
<b>HER2-Typ (HER2-enriched)</b>	10–20%	3	77%	28%	ER-negativ PGR-negativ HER2-positiv
Referenzen: (8) Abkürzungen: ER: Östrogenrezeptor; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; Ki67: Antigen KI-67 (Ki: Kiel); PGR: Progesteronrezeptor a: Lokales Rezidiv oder Fernmetastase innerhalb eines Zeitraums von median 7 Jahren nach Beginn einer Therapie für de novo frühen Brustkrebs					

Neben dem Status der beschriebenen Hormonrezeptoren ER und PGR besitzt ebenfalls HER2 sowohl für die Prognose als auch die Therapiewahl entscheidende Relevanz.

### **Mutationen bei Brustkrebs**

Zusätzlich ist eine Mutationsdiagnostik zu berücksichtigen, die v. a. beim metastasierten Brustkrebs den Einsatz von zielgerichteten Therapien ermöglicht. Als alterierte Gene werden hier genannt: BRCA1, BRCA2, Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA), HER2-Mutation (unabhängig vom HER2-Status), Estrogen Receptor 1, Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase-Genfusion sowie Mikrosatelliteninstabilität (52).

Die Prävalenz der entsprechenden Mutationen, die mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einer schlechteren Prognose assoziiert ist (106), variiert zwischen den Brustkrebssubtypen und wird für den Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs angegeben mit:

BRCA: 5% (107), PIK3CA: 44% (108), TP53: 21% (108), GATA3: 14% (108)

### ***Hormonrezeptor-Status***

Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Task Force beschreibt in einem Bericht eine Auswertung von ca. 155.000 Patientinnen, demzufolge der weitaus größte Teil beim Brustkrebs aus ER-positiven Tumoren (76,3%) besteht, wobei die meisten auch PGR-positiv sind. Insgesamt hatten 83% der erfassten Patientinnen sowohl einen ER-positiven als auch einen PGR-positiven Status (109).

Der Hormonrezeptor-positive (ER- oder PGR-positive) Brustkrebs stellt damit mit ca. 60–80% der Brustkrebsfälle die häufigste Form in westlichen Ländern dar (57, 110). Der Status des Hormonrezeptors ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie, so dass Hormonrezeptor-negative Tumore als endokrin nicht ansprechbar angesehen werden müssen (111). Die endokrine Behandlung stellt die wesentliche Therapieoption für die Hormonrezeptor-positiven Patientinnen dar (57, 110, 112).

### ***Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Status***

Die Analyse des HER2-Status soll mittels eines genauen und validierten Verfahrens durchgeführt werden (4). Der Anteil der Brustkrebs-Patientinnen mit einer Überexpression des HER2-Rezeptors (HER2-positiv) liegt in einer Größenordnung von 15-20% (4, 113).

HER2-positive Brustkrebs-Patientinnen weisen im Vergleich zu anderen Subtypen ohne entsprechende Therapie eine insgesamt schlechtere Prognose, eine hohe Rezidivrate und ein kürzeres Überleben auf (113, 114). Patientinnen mit HER2-negativem Subtyp besitzen im Vergleich eine geringere Neigung zur Metastasenbildung und eine deutlich bessere Prognose (54, 115, 116).

Unabhängig vom HER2-Status zeigen die luminalen Subtypen (Hormonrezeptor-positiv) insgesamt das längste mediane Überleben bei Fernmetastasierung (Luminal A: 2,2 Jahre, Luminal B: 1,6 Jahre) und die längsten 10-Jahres-Überlebensraten (Luminal A: 70%, Luminal B: 54%) (116). Auswertungen des deutschen TMK zeigen für den Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten (70).

### **Häufigkeit/Prävalenz von Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs**

Entsprechend einer retrospektiven Untersuchung von ca. 150.000 Frauen mittels der Intercontinental Marketing Services (IMS) LifeLink Oncology Analyzer Datenbank aus den fünf EU-Ländern Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Großbritannien mit metastasiertem Brustkrebs (de novo metastasiert oder metastasiert zum Zeitpunkt des Rezidivs), die zwischen 2008 und 2010 diagnostiziert wurden, beträgt der Anteil mit Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Tumoren ca. 50-57% (für Deutschland: 50,6%) (53).

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

Geiger et al. untersuchten retrospektiv 232 metastasierte Brustkrebspatientinnen aus einem deutschen Zentrum zwischen 2000 und 2005. In dieser Population betrug der Anteil an Hormonrezeptor-positiven 75% und HER2-negativen Patientinnen 51% (92).

Eine umfangreichere Erfassung von 1.395 Patientinnen, die bei Beginn der Erstlinien-Therapie in die laufende, prospektive deutsche Kohortenstudie TMK zwischen Februar 2007 und Oktober 2015 rekrutiert wurden, ergab einen Anteil mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Subtyp von 54% (70). Das deutsche PRAEGNANT-Register ermittelte für die Rekrutierungszeit von Juli 2014 bis März 2017 einen Anteil von ca. 68% (958 Patientinnen) für diesen Subtyp (117), in einer neueren Auswertung 64% (118). Je nach Quelle und Erhebung werden für Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs Häufigkeiten zwischen 50,6% bis 77% (53, 115, 116, 119-122) der Patientinnen berichtet.

Erwähnt werden muss, dass es im Verlauf der Erkrankung zu einem Wechsel des Hormonrezeptor- oder HER2-Status kommen kann und auch die Metastasen diesbezüglich andere Eigenschaften als die Primärerkrankung aufweisen können (123, 124).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Abemaciclib (Verzenios®) ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (1).

Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Anwendung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen sowie prä-/perimenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder nach vorheriger endokriner Therapie.

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist trotz zurzeit (z. Z.) verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung nicht möglich. Die Behandlungsziele im metastasierten Stadium sind mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Krankheitskontrolle, Verlängerung der progressionsfreien Zeit, Symptomlinderung, Optimierung der Lebensqualität, Stabilisierung des Gesundheitszustandes, Schmerzminderung und Reduktion der unerwünschten NW der Therapie rein palliativ (4, 8, 112).

Die Einschlusskriterien in den Phase-III-Zulassungsstudien von Abemaciclib beinhalteten grundsätzlich eine metastasierte Erkrankung oder eine Erkrankung, die nicht mehr für eine kurative Therapie geeignet war, so dass für die gesamte Zielpopulation von einem rein palliativen Setting ausgegangen werden kann.

### 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.*

Mit rund 69.000 Neuerkrankungen im Jahr 2016 und 67.300 Neuerkrankungen im Jahr 2017 ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mindestens 6.000 in situ Tumore (DCIS) (2, 7). Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt damit etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Ca. drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Auf Männer entfallen etwa 1% der jährlichen Neuerkrankungen (2).

#### Prognose

Die Prognose im metastasierten Stadium ist schlecht und abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp, Tumorstadium, Vorliegen und Lokalisation von Metastasen, dem Alter der Patientinnen, Vorliegen von Komorbiditäten, der erhaltenen Behandlung sowie dem metastasenfremden Intervall (64). Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. zwei Jahre (65, 66) bzw. zwei bis drei Jahre (67). Auswertungen des deutschen TMK zeigen für den Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten (70).

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs stehen neben endokrinen Therapien seit Ende 2016 CDK4/6-Inhibitoren für die Therapie zur Verfügung. Die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib (125, 126) und Ribociclib (127) konnten bei den initialen Auswertungen und dem initialen Datenschnitt in Kombination mit einer endokrinen Therapie eine deutliche und signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigen. Für Ribociclib konnte in der MONALEESA-7-Studie bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (128) sowie bei postmenopausalen Patientinnen in der MONALEESA-3-Studie (129) in Kombination mit einer endokrinen Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt werden.

Für die MONARCH-2-Studie (Gesamtstudie) ergab der abschließende Datenschnitt im Jahr 2019 einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben zugunsten des Abemaciclib+Fulvestrant-Arms mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um im Median 9,4 Monate (68). Aufgrund dieser deutlich verbesserten Wirksamkeit im Vergleich zur Behandlung mit einer endokrinen Standardtherapie alleine, werden die CDK4/6-Inhibitoren weltweit als großer Fortschritt in der Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses gewertet. Nachdem viele Jahre die endokrine Therapie im Vordergrund gestanden hat, steht den Patienten im Anwendungsgebiet mit den CDK4/6-Inhibitoren nun eine weitere Substanzklasse und

Therapieoption zur Verfügung, die stark synergistische Effekte mit den endokrinen Standardtherapien aufweist (67, 112, 130).

### **Zusammenfassung der grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs**

Nach aktuellem Stand gilt die endokrin-basierte Therapie national und international als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Dieses gilt unter der Voraussetzung einer gleichzeitigen Suppression der ovariellen Funktion (z. B. mittels ovarieller Ablation oder Einsatz von GnRH-Analoga) auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen. Eine Ausnahme stellt hier Tamoxifen dar, welches auch ohne ovarielle Suppression gegeben werden kann (4, 52, 112).

Die endokrine Therapie gilt international als bevorzugte Therapieoption für den Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs, auch bei Vorliegen einer viszeralen Erkrankung, sofern keine viszerale Krise oder Bedenken hinsichtlich einer endokrinen Resistenz vorliegen (4, 8, 52, 112).

Für postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie (8). Sofern die Substanzgruppe noch nicht angewandt wurde, sieht die Leitlinie eine Kombinationstherapie aus einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit einem CDK 4/6-Inhibitor vor. Fulvestrant wird, insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer, aber auch als erste Therapielinie genannt, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen (8).

Auch für prämenopausale Patientinnen empfiehlt die S3-Leitlinie eine endokrine Therapie, ggf. kombiniert mit einer zielgerichteten Therapie (8). Die endokrin-basierte Therapie sollte bei diesen Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor unter Ausschaltung der Ovarialfunktion und – in Abhängigkeit der Vortherapie – in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant erfolgen. Sofern CDK4/6-Inhibitoren nicht gegeben werden, sieht die Leitlinie als initialen Therapieschritt die Ausschaltung der Ovarialfunktion (mittels GnRH-Analoga, Ovariectomie oder Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen vor. Bei Progression des Tumorgeschehens oder Kontraindikation von Tamoxifen kommen Aromatasehemmer plus GnRH-Analoga oder Fulvestrant plus GnRH-Analoga infrage. Die Therapie sollte unter Beibehaltung der ovariellen Suppression weitgehend in Analogie zu der Behandlung postmenopausaler Patientinnen durchgeführt werden.

Die aktuellen Empfehlungen der AGO aus dem Jahr 2021 sehen die endokrin-basierte Therapie als erste Therapieoption des metastasierten hormonrezeptor-positiven Brustkrebses (52). Den höchsten Empfehlungsgrad für postmenopausale Frauen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs erhält dabei eine Therapie mit CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem nicht-steroidalem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant. Hinsichtlich einer endokrinen Monotherapie sieht die Leitlinie keinen Hinweis auf die Überlegenheit eines einzelnen Aromatasehemmers. Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit dem mTOR-

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

Inhibitor Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinien-Therapie bevorzugt ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden. Eine prämenopausale Patientin unter GnRH-Analoga-Therapie oder nach Ovariectomie kann entsprechend der AGO-Empfehlungen analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden.

Die 5. Ausgabe der ESO/ESMO-Leitlinie spricht sich für eine Kombinationstherapie aus CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant als Therapiestandard aus. Zwar sehen die Autoren eine entsprechende Kombinationstherapie überwiegend im Kontext einer initialen endokrinen Therapie, die Leitlinie weist dabei aber explizit darauf hin, dass noch nicht abschließend geklärt sei, ob CDK4/6-Inhibitoren bevorzugt an Patientinnen mit oder ohne Vorbehandlung gegeben werden sollten. Zudem nennt die Leitlinie Aromatasehemmer, Tamoxifen oder Fulvestrant als bevorzugte Komponenten eines endokrinen Therapieansatzes und führt aus, dass für einige Patientinnen auch eine endokrine Monotherapie eine Therapieoption darstellen kann (112). Für prämenopausale Frauen empfiehlt die Leitlinie die Ausschaltung der Ovarialfunktion und eine Therapie analog der Empfehlungen für postmenopausale Frauen.

Die folgende Abbildung 1 zeigt den aktuellen Algorithmus der DGHO für die Therapie bei Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs (4).

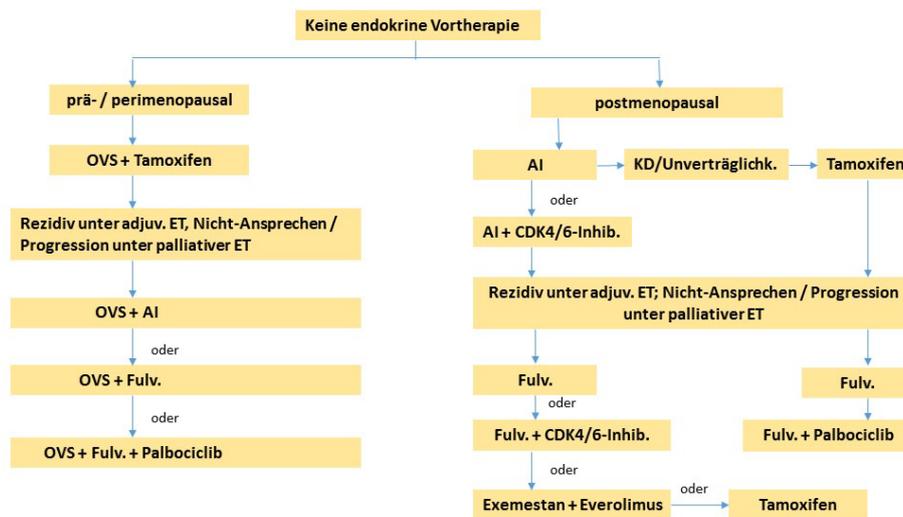


Abbildung 1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Abkürzungen: AI: Aromatasehemmer; CDK4/6-Inhib.: Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor; ET: endokrine Therapie; Fulv: Fulvestrant; KD Kontraindikation; OVS: Ovarialsuppression (Ausschaltung der Ovarialfunktion); Referenz: (4)

### Bestehender therapeutischer Bedarf

Seit der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses, hat diese Klasse an Wirkstoffen stark an Bedeutung gewonnen. Dies zeigt sich sowohl in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (4, 8, 52, 112), als auch im breiten Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren in der deutschen Versorgungsrealität. Zwar befinden sich Patientinnen

mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auch bei Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitoren noch in einer überwiegend palliativen Behandlungssituation, durch den Einsatz dieser Substanzklasse wurden in den vergangenen Jahren jedoch deutliche Überlebensvorteile erreicht.

Der ungedeckte therapeutische Bedarf im Kontext der deutschen Versorgungsrealität ergibt sich daher überwiegend innerhalb der Gruppe der CDK4/6-Inhibitoren und wird im Folgenden dargestellt.

### ***CDK4/6-Inhibitoren***

Die Einführung der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie kann als Fortschritt zur Verzögerung der Resistenzentwicklung in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs in den letzten Jahren angesehen werden (67).

Wie bereits erwähnt sind in Deutschland momentan die zwei weiteren CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib und Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen (131, 132). Der Nutzen von Palbociclib konnte in der Phase-III-Studie PALOMA-2 im Vergleich zu einem Aromatasehemmer sowie nach einer Erstlinientherapie in Kombination mit Fulvestrant mit einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um ca. zehn Monate mit im wesentlichen hämatologischen Toxizitäten (vor allem [v. a.] Neutropenie) und Fatigue gezeigt werden (67). Ribociclib in Kombination mit Letrozol war einer Monotherapie mit Letrozol in einer Phase-III-Studie (MONALEESA-2) bzgl. einer ebenfalls signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens überlegen (127).

Sowohl für Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) oder Tamoxifen in der MONALEESA-7-Studie bei prä-/perimenopausalen Patientinnen (128), in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen in der MONALEESA-3-Studie (129) als auch für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der MONARCH-2-Studie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben gezeigt werden (68).

Der in der vorliegenden Nutzenbewertung zu bewertende CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib unterscheidet sich in vitro sowie pharmakokinetisch von den beiden zuvor beschriebenen CDK4/6-Inhibitoren (133): Abemaciclib als CDK4/6-Inhibitor zeigt eine ca. 14-fach größere Selektivität für D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6 (1).

Abemaciclib ist der erste selektive CDK4/6-Inhibitor, der eine kontinuierliche Dosierung erlaubt. Zudem konnte in der Präklinik gezeigt werden, dass erst eine kontinuierliche Gabe mit dem CDK4/6-Inhibitor zum Zelltod der Tumorzellen, der Apoptose, führen kann. Die klinischen Daten bestätigen zudem als Besonderheit eine klinische Aktivität vom Abemaciclib in der Monotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs nach zahlreichen Vortherapien und dem Vorliegen einer endokrinen Resistenz (MONARCH-1-Studie) (134, 135).

Des Weiteren zeigen präklinische Untersuchungen, dass Abemaciclib die Blut-Hirn-Schranke passieren und Tumorwachstum verzögern kann (136). In einer laufenden Phase-II-Studie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs wurde eine Anti-Tumoraktivität auf Hirnmetastasen gezeigt (137).

Die MONARCH-2-Zulassungsstudie untersucht Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die während oder nach vorangegangener endokriner Therapie eine Tumorprogression aufweisen. Abemaciclib+Fulvestrant verlängert signifikant das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Fulvestrant, zeigt eine signifikant erhöhte Gesamtansprechrate (72) und in der abschließenden Auswertung eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 9,4 Monate der Gesamtstudienpopulation (68). Die MONARCH plus-Studie, eine chinesische Zulassungsstudie, untersucht ebenfalls Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bei überwiegend chinesischen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die während oder nach vorangegangener endokriner Therapie eine Tumorprogression aufweisen.

### 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.*

Weltweit ist Brustkrebs generell die häufigste Krebserkrankung und die häufigste Krebstodesursache bei Frauen (Abbildung 2).

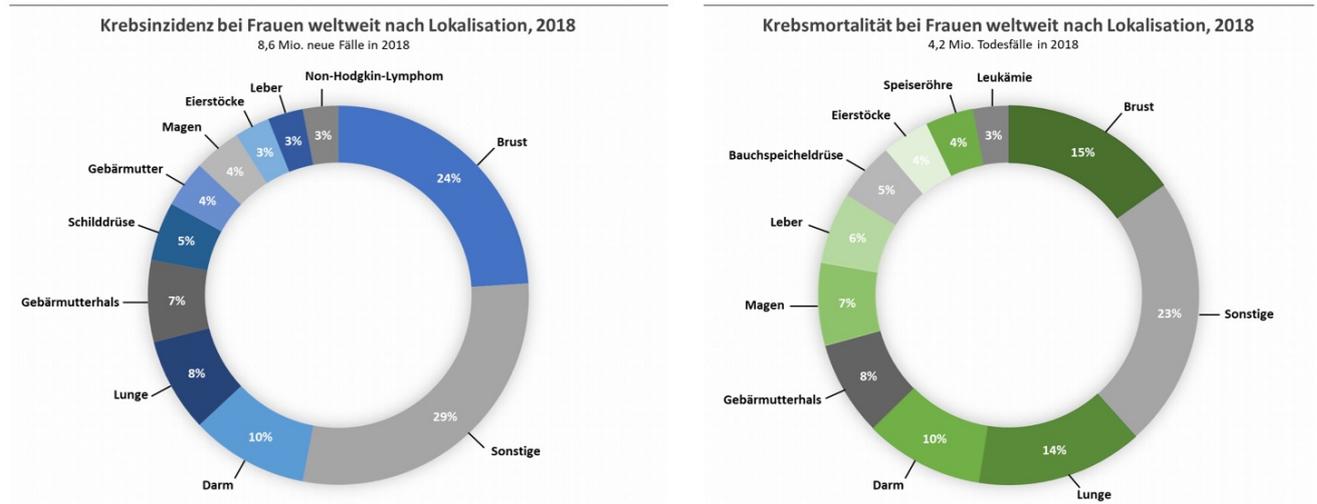


Abbildung 2: Weltweite Brustkrebsinzidenz und -mortalität, 2018

Referenz: modifiziert nach (138, 139)

Entsprechend einer populationsbasierten Auswertung steigt die weltweite Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs für prä- und postmenopausale Frauen an. Bei ca. 645.000 prämenopausalen und 1,4 Millionen postmenopausalen Frauen wurde 2018 weltweit Brustkrebs diagnostiziert, mit mehr als 130.000 bzw. 490.000 Todesfällen in den beiden menopausalen Gruppen (140).

Mit rund 69.000 Neuerkrankungen im Jahr 2016 und 67.300 Neuerkrankungen im Jahr 2017 ist Brustkrebs trotz verbesserter Diagnoseverfahren in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau; hinzu kommen noch mindestens 6.000 in situ Tumore (DCIS) (2, 7). Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt damit etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Ca. drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Auf Männer entfallen etwa 1% der jährlichen Neuerkrankungen (2). Zwar zeigen die Daten für das Jahr 2017 leicht sinkende Werte, in der Prognose für 2020 weist das RKI jedoch wieder steigende epidemiologische Maßzahlen aus (7). Da noch keine weiteren Daten und Prognosen vorliegen, wird in der Folge mit den Daten für das Jahr 2016 gearbeitet.

Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland im Jahr 2016 und 2017 (2, 7)

Epidemiologische Maßzahlen	2016		2017		Prognose 2020	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungsrate	68.950	710	67.297	647	69.700	750
Rohe Erkrankungsrate <sup>a</sup>	165,2	1,7	160,7	1,6	167,6	1,8
Standardisierte Erkrankungsrate <sup>a,b</sup>	112,2	1,1	108,3	1,0	110,4	1,1

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

<b>Epidemiologische Maßzahlen</b>	<b>2016</b>		<b>2017</b>		<b>Prognose 2020</b>	
	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>	64	72	64 <sup>d</sup>	72 <sup>d</sup>	64 <sup>d</sup>	72 <sup>d</sup>
<b>Mortalität</b>	<b>2016</b>		<b>2017</b>			
Sterbefälle	18.570	166	18.396	192		
Rohe Sterberate	44,5	0,4	43,9	0,5		
Standardisierte Sterberate <sup>a,b</sup>	23,4	0,3	22,8	0,3		
Mittleres Sterbealter	75	75	76	77		
<b>Prävalenz und Überlebensraten</b>	<b>5 Jahre</b>					
	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>				
Prävalenz	313.500	2.600				
Absolute Überlebensrate (2015-2016) <sup>d</sup>	79 (78-82)	62				
Relative Überlebensrate (2015-2016) <sup>d</sup>	87 (86-90)	77				
<b>Prävalenz und Überlebensraten</b>	<b>10 Jahre</b>					
	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>				
Prävalenz	555.748	4.346				
Absolute Überlebensrate (2015-2016) <sup>e</sup>	66 (65-69)	46				
Relative Überlebensrate (2015-2016) <sup>e</sup>	82 (81-86)	72				
Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); n.b.: nicht berichtet						
a: je 100.000 Personen						
b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung						
c: Median						
d: Fortführung des mittleren Erkrankungsalters auf Basis Krebs in Deutschland 2015/2016 (2)						
e: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						

**Inzidenz von Brustkrebs**

Laut der Datenauswertung des Zentrums für Krebsregister (ZfKD) sind im Jahr 2016 68.950 Frauen und 710 Männer neu an Brustkrebs erkrankt. Die rohe Erkrankungsrate liegt demnach bei Frauen bei 165,2, bei Männern bei 1,7 jeweils je 100.000 Personen (2).

Das ZfKD lässt weitere detaillierte Analysen zu. So ist der Tabelle 3-6 die Inzidenz in Deutschland, unterteilt nach Frauen und Männern über die aktuell vorliegenden fünf Jahre (2013-2017) zu entnehmen. Die Inzidenz ist in diesem Fall als die Anzahl der Neuerkrankungen mit Brustkrebs pro Jahr definiert. Es ist zudem zu erkennen, dass die Neuerkrankung bei beiden Geschlechtern mit steigendem Alter zunimmt (141).

Tabelle 3-6: Brustkrebsinzidenz in Deutschland für 2013-2017

Alter	2013		2014		2015		2016		2017	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1
5 - 9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 -14	0	0	0	0	0	0	0	0,1	0	0
15 - 19	0,1	0	0,1	0	0,3	0	0,3	0	0,1	0
20 - 24	2	0	1,8	0	1,7	0	1,7	0	1,6	0
25 - 29	11,3	0	10,2	0	10,4	0	10,9	0,1	10	0
30 - 34	30,9	0,1	31,5	0	30,4	0,1	30,2	0	29,7	0
35 - 39	70,2	0,4	67,9	0,1	66,5	0,2	63,9	0,3	67	0,2
40 - 44	124	0,3	120,3	0,4	121,1	0,5	127,4	0,4	117	0,4
45 - 49	189,7	1	185,2	0,8	184,9	0,6	175,7	0,9	172,8	0,7
50 - 54	258,7	1,1	255,6	1,4	248,9	1,1	249,4	1	236,6	1
55 - 59	256,7	1,7	246,3	1,8	235,3	1,4	231,3	1,8	216,6	1,6
60 - 64	325,8	3,3	310,7	3,1	297,1	2,9	288,9	2,9	274,5	2,9
65 - 69	398,1	5,4	380,4	4,2	366	4,1	360,6	4,1	345,8	3,8
70 - 74	327,1	6,8	319,1	5,4	311	5,2	296,8	5,6	304,7	4,6
75 - 79	367,3	8,7	381,4	7,9	371,1	7	355,9	7,3	353,2	6,6
80 - 84	347,8	10,1	347,7	9,7	365,9	7,8	358,7	8	359,8	8,2
85	391,7	12	374,7	9,8	392,6	7,8	363,7	10,3	349,4	9,2

Referenz: (141)  
Abkürzungen: w: weiblich, m: männlich

Neben den geschlechts- und altersabhängigen Unterschieden bezüglich der Neuerkrankungen hat bei Frauen zusätzlich das in den 2000er-Jahren eingeführte Mammografie-Screening einen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenzzahlen. Zwischen den Jahren 2005-2009 hat das

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

Mammografie-Screening-Programm bei den Frauen zwischen 50 und 69 Jahren zu einem deutlichen Anstieg der Diagnosestellungen und folglich zu höheren Neuerkrankungsraten geführt. Insgesamt hat das Mammografie-Screening-Programm in Deutschland jedoch zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz in späteren Tumorstadien und einer Reduktion der Brustkrebsmortalität in Deutschland beigetragen (142).

### Prävalenz in Deutschland

Die Daten des ZfKD geben auch eine Übersicht über die Prävalenz in Deutschland. Mit der rohen Rate der 2- bzw. 5-Jahres-Prävalenz lassen sich die lebenden Personen mit Brustkrebs darstellen, deren Diagnose zwei bzw. fünf Jahre oder weniger zurück liegt – bezogen pro 100.000 Personen. Die Tabelle 3-7 zeigt, wie zuvor bei der Inzidenz, die aktuell vorliegenden fünf Jahres-Raten (2013-2017) unterteilt nach Frauen und Männern (141).

Die altersspezifischen Erkrankungsrate werden in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3.17.2  
Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2015 – 2016  
je 100.000

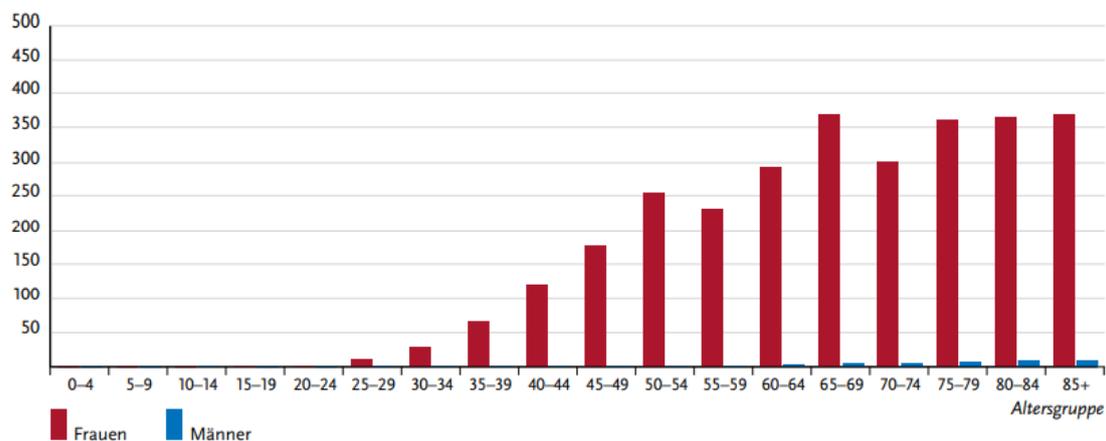


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2015 – 2016 je 100.000

Abkürzungen: ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems); Referenz: (2)

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

Tabelle 3-7: 2-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate

Alter	2013		2014		2015		2016		2017	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 44	65,2	0,2	63	0,2	60	0,2	58,5	0,2	56,6	0,2
45 - 54	424,3	1,6	424,5	1,8	418,7	1,7	415	1,6	405,5	1,6
55 - 64	572,4	4,3	547,7	4	523,9	3,8	505,6	3,8	483,2	3,7
65 - 74	702,4	10,2	697,7	9,7	675	8,5	650,8	8,8	624,7	8
75	631,2	15,9	613,2	15,5	617,5	13,4	604,3	13,4	599,7	13,6
Gesamt	331	3,3	325,4	3,2	318	2,9	310,5	3	302,2	2,9
Referenz: (141)										
Abkürzungen: w: weiblich, m: männlich										

Tabelle 3-8: 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate

Alter	2013		2014		2015		2016		2017	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 44	128,6	0,4	124,5	0,3	119,7	0,3	116,7	0,3	113,5	0,3
45 - 54	934,3	3	937,5	3,2	940,7	3,2	942,3	3,5	934,6	3,3
55 - 64	1.377,3	8,2	1.320,2	8,1	1.277,8	7,7	1.238	7,9	1.188,3	7,6
65 - 74	1.821,2	21	1.742,3	20,3	1690	19,5	1.638	19,5	1.564,5	18
75	1.487,5	35,4	1.455,3	35,5	1.442	34,2	1.419,2	34,2	1.416,8	33,4
Gesamt	779,7	6,8	761,3	6,9	746,4	6,7	733,0	6,8	716,8	6,6
Referenz: (141)										
Abkürzungen: w: weiblich, m: männlich										

*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.*

Prognosen für die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland können u. a. auf Basis öffentlich zugänglicher Daten, z. B. des ZfKD und Daten zur Bevölkerungsentwicklung des statistischen Bundesamtes mit einigen Unsicherheiten vorgenommen werden. Im Dossier zur Nutzenbewertung zu Neratinib (143) wurde eine entsprechende Prognose der Inzidenz und 2- und 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2024 dargestellt.

Der Ansatz basierte überwiegend auf den hier bereits verwendeten Daten des ZfKD und der 14. Koordinierten Bevölkerungsberechnung (G1-L1W1) des statistischen Bundesamtes der Jahre 1999-2014 (144).

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

Nutzt man diese Methodik und die entsprechenden Annahmen, ergeben sich folgende Werte für die Brustkrebs-Inzidenz (Tabelle 3-9) bzw. 2- und 5-Jahres-Prävalenz (Tabelle 3-10) für die Jahre bis 2025:

Tabelle 3-9: Inzidenz von Brustkrebs für die Jahre 2019-2025

		2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Bevölkerung (x 1000)<sup>a</sup></b>	Frauen	41.062	41.147	41.211	41.254	41.276	41.277	41.257
	Männer	42.136	42.200	42.247	42.274	42.281	42.268	42.234
<b>Inzidenz<sup>b</sup> (Rohe Rate)</b>	Frauen	167,6	167,6	167,6	167,6	167,6	167,6	167,6
	Männer	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
<b>Inzidenz<sup>c</sup> (Fallzahl)</b>	Frauen	68.820	68.962	69.070	69.142	69.179	69.180	69.147
	Männer	759	760	760	761	761	761	761
<b>Gesamt</b>		69.579	69.722	69.830	69.903	69.940	69.941	69.908
a: Referenz (144) b: Fortschreiben der in 2017 beobachteten Inzidenz c: eigene Berechnung								

Tabelle 3-10: 2-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs für die Jahre 2019-2025

		2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Bevölkerung (x 1000)<sup>a</sup></b>	Frauen	41.062	41.147	41.211	41.254	41.276	41.277	41.257
	Männer	42.136	42.200	42.247	42.274	42.281	42.268	42.234
<b>2-Jahres-Prävalenz<sup>b</sup> (Rohe Rate)</b>	Frauen	302,2	302,2	302,2	302,2	302,2	302,2	302,2
	Männer	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9
<b>2-Jahres-Prävalenz<sup>b,c</sup> (Fallzahl)</b>	Frauen	124.089	124.346	124.540	124.670	124.736	124.739	124.679
	Männer	1.222	1.224	1.225	1.226	1.226	1.226	1.225
<b>Gesamt</b>		<u>125.311</u>	<u>125.570</u>	<u>125.765</u>	<u>125.896</u>	<u>125.962</u>	<u>125.965</u>	<u>125.903</u>
<b>Bevölkerung (x 1000)<sup>a</sup></b>	Frauen	41.062	41.147	41.211	41.254	41.276	41.277	41.257
	Männer	42.136	42.200	42.247	42.274	42.281	42.268	42.234
<b>5-Jahres-Prävalenz<sup>b</sup> (Rohe Rate)</b>	Frauen	716,8	716,8	716,8	716,8	716,8	716,8	716,8
	Männer	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6	6,6
	Frauen	<u>294.332</u>	<u>294.942</u>	<u>295.400</u>	<u>295.709</u>	<u>295.866</u>	<u>295.874</u>	<u>295.730</u>

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

		2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
<b>5-Jahres-Prävalenz<sup>b,c</sup> (Fallzahl)</b>	Männer	<u>2.781</u>	<u>2.785</u>	<u>2.788</u>	<u>2.790</u>	<u>2.791</u>	<u>2.790</u>	<u>2.787</u>
<b>Gesamt</b>		<u>297.113</u>	<u>297.727</u>	<u>298.189</u>	<u>298.499</u>	<u>298.657</u>	<u>298.663</u>	<u>298.518</u>
a: Referenz (144) b: Fortschreiben der in 2017 beobachteten Prävalenz c: eigene Berechnung (Angabe erfolgt gerundet auf ganze Zahlen)								

### 3.2.4 Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-11: 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)
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie	a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben: 8.150 – 39.494	7.400 – 34.790

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
	a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben <sup>a</sup> : 1.350 – 6.539	1.190 -5.760
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie	b1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie: 6.028 – 29.220	5.470 – 24.900
	b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie <sup>a</sup> : 999 – 4.836	906 – 4.118
<p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p> <p>a: Diese Teilpopulation ist nicht von der Befristung umfasst. Da die Patientinnen jedoch formal Gegenstand des vorliegenden Anwendungsgebietes sind, finden diese im vorliegenden Modul der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.</p> <p>Quellen: (145, 146)</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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.*

### **Anwendungsgebiet von Abemaciclib**

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (1).

Das vorliegende Modul bezieht sich auf das AWG B in Kombination mit Fulvestrant und damit auf Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie, die noch keine Behandlung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben bzw. auf Frauen nach vorheriger endokriner Therapie. Es wird für das vorliegende AWG davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht (147).

### **Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung: Ermittlung der Zielpopulation für Abemaciclib**

Aufgrund der bereits zuvor beschriebenen gesondert zu betrachtenden Prognose sowie des besonderen therapeutischen Bedarfs werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die jeweiligen Patientinnen mit viszeraler Metastasierung auch separat dargestellt. Die Anzahl der Patientinnen mit Knochenmetastasen bzw. anderen Metastasen werden lediglich kurz dargestellt, in den Verbrauch- bzw. Kostenberechnungen im Gegensatz zu viszeralen Metastasen, jedoch nicht separat aufgeführt.

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs innerhalb der deutschen Bevölkerung, erfolgt in zwölf Schritten.

Bei der Ermittlung der Zielpopulation orientiert sich Lilly zu Beginn (Schritte 1 bis 4) sehr eng an der bereits abgeschlossenen und bewerteten Vorgehensweise zu Palbociclib. Im Rahmen des G-BA Beschlusses von 2017 wurde eine Zahl von 14.560–70.550 Patientinnen errechnet (148). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Rahmen dieses Verfahrens die Berechnung grundsätzlich als nachvollziehbar gewürdigt und auf kleinere methodische Schwächen hingewiesen. Diese Hinweise und Anmerkungen der IQWiG-Bewertung (149) wurden berücksichtigt, soweit aktuellere Daten und Informationen vorlagen.

Für die Schritte 5-12 erfolgt die Herleitung der Patientenzahlen überwiegend auf Basis von Literatur/Auswertungen von zwei deutschen Krebsregistern. Dabei handelt es sich zum einem

um das deutsche TMK- sowie um das PRAEGNANT-Register. Weitergehende Literatur (71, 150), die den deutschen Versorgungskontext für die herzuleitende Patientenzahl abbilden könnte, wurde teilweise identifiziert. Jedoch war der Differenzierungsgrad der enthaltenen Informationen nicht hoch genug, um die Patientenzahl gemäß der Zulassung für Abemaciclib und des deutschen Versorgungskontextes adäquat darzustellen.

Die nachfolgend aufgeführten Schritte zur Ermittlung der Zielpopulation bauen dabei jeweils auf den Voraussetzungen bzw. Definitionen des vorhergehenden Schrittes auf.

- Schritt 1: Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland
- Schritt 2: Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- Schritt 3: Anteil der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs
- Schritt 4: Aufteilung der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs aus Schritt 3 nach Menopausenstatus
  - a) Prä-/perimenopausale Patientinnen
  - b) Postmenopausale Patientinnen
- Schritt 5: Patientinnen aus Schritt 4, mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie
  - a) Prä-/perimenopausale Patientinnen
  - b) Postmenopausale Patientinnen
- Schritt 6: Patientinnen aus Schritt 5, die eine Erstlinien-Therapie mit Aromatasehemmern erhalten
  - a) Prä-/perimenopausale Patientinnen
  - b) Postmenopausale Patientinnen
- Schritt 7: Patientinnen aus Schritt 5, die eine Erstlinien-Therapie mit Fulvestrant erhalten
  - a) Prä-/perimenopausale Patientinnen
  - b) Postmenopausale Patientinnen
- Schritt 8: Bestimmung der Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung

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

- Schritt 9: Anzahl der Patientinnen mit einer endokrinen Zweitlinien-Therapie
  - a) Prä-/perimenopausale Patientinnen
  - b) Postmenopausale Patientinnen
- Schritt 10: Anzahl der Patientinnen mit Aromatasehemmern in der Zweitlinien-Therapie
  - a) Prä-/perimenopausale Patientinnen
  - b) Postmenopausale Patientinnen
- Schritt 11: Anzahl der Patientinnen mit Fulvestrant als Zweitlinien-Therapie
  - a) Prä-/perimenopausale Patientinnen
  - b) Postmenopausale Patientinnen
- Schritt 12: Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant in einer Zweitlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung

Die gesamte Herleitung der Zielpopulation für das vorliegende AWG wird nachfolgend zusammengefasst in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Herleitung der Zielpopulation für die vorliegenden AWG und Bestimmung der Anzahl der Patientinnen

	<b>Prävalenz bzw. Inzidenz</b>	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
<b>Schritt 1:</b> Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland	-	69.700	313.500
<b>Schritt 2:</b> Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Anteile: 7,8%+3,6%+11,3%= 22,7%	15.822	71.165
<b>Schritt 3:</b> Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	64,5%	10.205	45.901
<b>Schritt 4a:</b> Prä-/perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	16,0%	1.633	7.344
<b>Schritt 4b:</b> Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	84,0%	8.572	38.557
<b>Schritt 5a:</b>	Untergrenze 43,5% Obergrenze 45,9%	710	3.371

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

	<b>Prävalenz bzw. Inzidenz</b>	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
Prä-/perimenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie			
<b>Schritt 5b:</b> Postmenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie	Untergrenze 43,5% Obergrenze 45,9%	3.729	17.698
<b>Schritt 6a:</b> Prä-/perimenopausale Patientinnen, die Aromatasehemmer in der Erstlinien-Therapie erhalten	14,1%	100	475
<b>Schritt 6b:</b> Postmenopausale Patientinnen, die Aromatasehemmer in der Erstlinien-Therapie erhalten	33,5%	1.249	5.929
<b>Schritt 7a:</b> Prä-/Perimenopausale Patientinnen, die Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie erhalten	Untergrenze 19% Obergrenze 32,3%	135	1.089
<b>Schritt 7b:</b> Postmenopausale Patientinnen, die Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie erhalten	Untergrenze 19% Obergrenze 32,3%	709	5.716
<b>Schritt 8:</b> Postmenopausale Patientinnen mit Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung	43,8%	310	2.504
<b>Schritt 9a:</b> Prä-/perimenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Zweitlinien-Therapie	Untergrenze 62% Obergrenze 77%	440	2.596
<b>Schritt 9b:</b> Postmenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Zweitlinien-Therapie	Untergrenze 62% Obergrenze 77%	2.312	13.627
<b>Schritt 10a:</b> Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Aromatasehemmern in der Zweitlinien-Therapie	14,3%	63	371
<b>Schritt 10b:</b> Postmenopausale Patientinnen mit Aromatasehemmern in der Zweitlinien-Therapie	14,3%	331	1.949
<b>Schritt 11a:</b> Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie	Untergrenze 19% Obergrenze 25,7%	84	667
<b>Schritt 11b:</b> Postmenopausale Patientinnen, mit Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie	Untergrenze 19% Obergrenze 25,7%	439	3.502

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

	<b>Prävalenz bzw. Inzidenz</b>	<b>Untergrenze</b>	<b>Obergrenze</b>
<b>Schritt 12:</b> Postmenopausale Patientinnen mit Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung	43,8%	192	1.534
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor Quelle: (151)			

### **Beschreibung der einzelnen Schritte:**

#### **Schritt 1 – Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland**

Wie einleitend erwähnt, orientiert sich Lilly an der Vorgehensweise zum Dossier von Palbociclib, auf dessen Basis der G-BA bereits zahlen innerhalb der Indikation bestimmt hat.

Zur Bestimmung der Zielpopulation wurde zunächst die Gesamtzahl an Patientinnen in Deutschland ermittelt, die an Brustkrebs erkrankt. Dazu wurde die prognostizierte Inzidenz des RKI für das Jahr 2020 als Untergrenze gewählt. Diese beträgt 69.700 Neuerkrankungen im Jahr 2018 (2).

Als Obergrenze wurde die 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt, die laut Schätzung des RKI für die ICD-10-C50 im Jahr 2020 bei 313.500 liegt (2).

#### **Schritt 2 – Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs**

Dieser Schritt setzt sich aus mehreren Teilschritten zusammen und wird in der Folge auf die in Schritt 1 ermittelte Spanne angewendet. Dabei wird sich erneut stark an der Herleitung von bereits bewerteten Nutzendossiers orientiert. Dort wurde in mehreren Teilschritten die Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ermittelt (119, 120).

So wurde der Anteil der Patientinnen mit primär metastasiertem Brustkrebs mit einem Anteil von 7,8% festgelegt. Diese Angabe beruht auf aktualisierten Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein, auf das in früheren Verfahren Bezug genommen worden war (119, 120, 149, 152). Demzufolge liegt der Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium IV entsprechend der Klassifikation der UICC – bezogen auf die Neuerkrankungen in den Jahren 2015 bis 2017 zum Diagnosezeitpunkt bei 7,8%.

Weiterhin wird der Anteil der Patientinnen bestimmt, die bei der Primärdiagnose noch keine Metastasen hatten und diese erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln. Dieser Anteil beträgt 11,3% und geht überwiegend aus den Daten des TRM hervor. Dieser Wert wurde bei Patientinnen ermittelt, bei denen es innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung zu einer Metastasierung gekommen ist. Die Daten des TRM wurden bereits in früheren Verfahren berücksichtigt (120, 149), für die vorliegende Nutzenbewertung wurde auf die aktuellsten Daten des TRM zurückgegriffen (153).

Als letzten Teilschritt bei der Herleitung wurde der Anteil der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs auf Basis des UICC-Stadiums IIC aus dem Krebsregister Baden-Württemberg aus dem Jahr 2009 berücksichtigt, der bei 3,6% (154) liegt (als nicht-kurabel wurde zum Zweck der Ableitung der Patientenzahl der Zielpopulation ein Lymphknotenbefall N3 (damit UICC Stadium IIC) angesehen. Nachfolgend wurde aus der UICC-Klasse III das Stadium IIC (jedes T, N3, M0) zur Herleitung für die Zielpopulation mit fortgeschrittener Erkrankung ausgewählt (119, 120).

Somit ergibt sich für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein Anteil von 22,7%. Wendet man diesen prozentualen Anteil auf die unter Schritt 1 ermittelte Unter- bzw. Obergrenze an, ergibt sich damit für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine Untergrenze von 15.822 bzw. Obergrenze von 71.165 Patientinnen.

### **Schritt 3 – Anzahl der Patientinnen aus Schritt 2 mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs**

Der Anteil der Patientinnen wurde im Palbociclib-Dossier auf Basis einer Auswertung des TRM aus dem Jahr 2015 mit 64,5% ermittelt und bezieht sich auf die Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs für die Jahre 2002-2013. Diese Berechnungsgrundlage wurde in der entsprechenden Nutzenbewertung prinzipiell akzeptiert (119, 120, 149). Zu erwähnen ist, dass der Anteil an Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im TMK-Register 54% (70), im PRAEGNANT-Register mit 68% (117) und im Ribociclib-Nutzendossier auf Basis des TRM mit ca. 68% (121) beziffert wird.

Der Anteil des Palbociclib-Nutzendossiers von 68% bzw. des akzeptierten Beschlusses (148) wird verwendet und auf die unter Schritt 2 berechnete Unter- bzw. Obergrenze angewendet. Damit ergeben sich eine Untergrenze von 10.205 und eine Obergrenze von 45.901 Patientinnen.

### **Schritt 4 – Aufteilung der Patientinnen aus Schritt 3 nach Menopausenstatus**

Die Aufteilung der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach dem jeweiligen Menopausenstatus wird ähnlich der Herleitung und Schätzung aus dem Dossier für Palbociclib (119) übernommen, die überwiegend auf den öffentlich zugänglichen Daten von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) beruht. Der Anteil für prä-/perimenopausale Patientinnen (4a) beträgt 16,0% und 84,0% für postmenopausaler Patientinnen (4b). Es ergibt sich damit eine Unter- bzw. Obergrenze von 1.633–7.344 Patientinnen mit prä-/perimenopausalem Status und 8.572–38.557 mit postmenopausalem Status.

### **Schritt 5 – Anzahl der Patientinnen aus Schritt 4, die in der Behandlungsrealität für eine endokrine Therapie in Frage kommen**

Die endokrine Therapie wird gemäß der deutschen S3-Leitlinie (8) in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO (52), der DGHO (4) den

europäischen und internationalen Leitlinien (112), als Therapie der Wahl im AWG des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs gesehen.

Ziel ist es, dass möglichst viele Patientinnen bei einem positiven Hormonrezeptor-Status und Erstdiagnose von Fernmetastasen eine endokrinbasierte Therapie erhalten. In einer zum Zeitpunkt der Erstellung des Palbociclib-Dossiers geltenden Fassung der S3-Leitlinie wurde hier von einer Sollvorgabe  $\geq 95\%$  ausgegangen (119). Diese Aussage ist in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie nicht mehr enthalten (8), was ein Hinweis auf die niedrigeren realen Anteile in der Versorgungsrealität ist. Daten aus den o. g. deutschen Brustkrebsregistern (TMK bzw. PRAEGNANT) zeigen an dieser Stelle ein anderes Bild. Gemäß PRAEGNANT-Register erhalten lediglich 45,9% (n=440 Patientinnen) der dort eingeschlossenen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine endokrine Therapie als Erstlinien-Therapie (117). Ein ähnliches Bild ergibt sich auch aus dem deutschen TMK-Register, das für die gleiche Patientenpopulation für die zwei dort untersuchten Zeiträume im Durchschnitt eine endokrine Therapie als Erstlinien-Therapie bei 43,5% der dort dokumentierten Patientinnen ermittelt (70).

Die Repräsentativität der beiden Register für alle Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie ist nicht vollständig und abschließend beurteilbar. Sie stellen jedoch die am besten verfügbare und aktuellste Evidenz für den deutschen Versorgungskontext für Patientinnen in der Zielpopulation dar und belegen, dass die Versorgungsrealität von der Sollvorgabe deutlich abweicht. Ein retrospektiver internationaler Chart-Review mit 193 deutschen Patientinnen, der einen Anteil von 64,7% endokriner Therapie in der Erstlinie ermittelt (71), wird nicht zur Berechnung herangezogen, da keine weitere Differenzierung der Patientinnen erfolgt.

Legt man die in den beiden Registern ermittelten Anteile bei der Berechnung der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie zugrunde, ergibt sich damit eine Unter- bzw. Obergrenze von 710–3.371 Patientinnen mit prä-/perimenopausalem Status, die in der Erstlinien-Therapie eine endokrine Therapie erhalten und 3.729–17.698 für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und postmenopausalen Status, die eine endokrine Therapie in der Erstlinien-Behandlung erhalten.

### **Schritt 6 – Anzahl der Patientinnen mit Aromatasehemmern als Erstlinien-Therapie**

Entsprechend der AWG wird Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingesetzt (1).

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zur Therapie z. B. der postmenopausalen Patientin als erste endokrine Therapie bei Metastasierung einen Aromatasehemmer, wenn adjuvant ausschließlich mit Tamoxifen behandelt wurde oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Fulvestrant wird

insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer, aber auch als erste Therapielinie genannt, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen (8). Vom Grundsatz kommen somit zunächst theoretisch alle in Schritt 5 genannten Patientinnen für eine Therapie mit Aromatasehemmern in Frage, sofern die Anwendung durch den Zulassungsstatus abgedeckt ist (z. B. hinsichtlich Menopausenstatus bzw. nicht durch Kontraindikationen ausgeschlossen ist (155, 156). Da die Anwendung bzw. Zulassung von Abemaciclib jedoch unterschiedliche Kombinationstherapien ermöglicht, ist basierend auf der Versorgungsrealität in Deutschland eine weitere entsprechende Aufschlüsselung der Population erforderlich.

Zur Ermittlung des Anteils dieser Patientinnen innerhalb des deutschen Versorgungskontexts wird erneut das deutsche PRAEGNANT-Brustkrebs-Register herangezogen. Von den dort insgesamt in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen (n= 1.744) sind 958 Patientinnen der Gruppe mit Hormonrezeptor-positiven, HER-2-negativen Tumoren zuzuordnen. Davon wurden 272 (33,5%) Patientinnen im postmenopausalen Status und 18 (14,1%) im prä-/perimenopausalen Zustand mit Aromatasehemmern behandelt (117).

Berücksichtigt man nun diese Anteile auf die im Schritt 5 ermittelten Patientenzahlen, so ergeben sich als Untergrenze bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen 100 und als Obergrenze 475 Patientinnen.

Für den postmenopausalen Status ergibt sich bei Anwendung der gleichen Systematik eine Unter- bzw. Obergrenze von 1.249-5.929 Patientinnen.

### **Schritt 7: Anzahl der Patientinnen mit Fulvestrant als Erstlinien-Therapie**

Entsprechend der AWG wird Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder nach vorheriger endokriner Therapie bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingesetzt. Im Schritt zuvor wurde der Anteil der Patientinnen mit Aromatasehemmern bestimmt. In Schritt 7 erfolgt nun die Bestimmung der Patientinnen, die Fulvestrant in der deutschen Versorgungsrealität der Erstlinie erhalten. Dafür werden die Ergebnisse der beiden deutschen Brustkrebsregister (TMK und PRAEGNANT) herangezogen (70, 117). Allerdings erfolgten in beiden Auswertungen keine Unterteilungen der Patientinnen mit Fulvestrant-Therapie nach deren Menopausenstatus. Aus dem TMK-Register, bei dem 1584 Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium waren, hatten 754 Frauen (54%) einen Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumorsubtyp dokumentiert. Aus diesem untersuchten Kollektiv lässt sich für die Jahre 2013 bis 2015 ein Anteil von 19% ermitteln, der mit Fulvestrant behandelt wurde (70), der bei der weiteren Berechnung als Untergrenze angenommen wird. Aus dem PRAEGNANT-Register kann ein Anteil von 32,3% mit Fulvestrant als Erstlinien-Therapie bestimmt werden (117). In Ermangelung anderer aktueller Daten, die diese Fragestellung für den deutschen Versorgungskontext konkretisieren, werden die 19% als Untergrenze und die 32,3% als Obergrenze für prä-/perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen angewendet.

Da es sich dabei um eine willkürliche Annahme handelt, resultiert an dieser Stelle eine Unsicherheit der hergeleiteten Patientenzahlen.

Durch Anwendung der in diesem Schritt ermittelten Anteilsschätzwerte auf die in Schritt 5 ermittelten Patientenzahlen resultiert eine Unter- bzw. Obergrenze von 135-1.089 Patientinnen mit prä-/perimenopausalem Status bzw. 709-5.716 Patientinnen im postmenopausalem Status mit Fulvestrant als Erstlinien-Therapie.

### **Schritt 8 – Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung**

Wie zuvor bereits beschrieben, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund der gesondert zu betrachtenden Prognose sowie des besonderen therapeutischen Bedarfs die jeweiligen Patientinnen grundsätzlich nach Art der Erkrankung separat dargestellt und ausgewiesen. Allerdings werden in der Folge nur die Zahlen für postmenopausale Patientinnen mit einer Erstlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung detailliert dargestellt. Um die Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen für den deutschen Versorgungskontext zu schätzen, werden Angaben aus dem TMK-Register entnommen, die die Art der Metastasierung zum Start der Erstlinien-Therapie differenziert (viszeral/nicht-viszeral) darstellen. Dabei wird unterschieden, ob es sich um Patientinnen handelt, die entweder eine endokrine Therapie oder eine Chemotherapie erhalten haben (70).

Im TMK-Register wird der Anteil der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs beschrieben, die in der Erstlinie eine endokrine Therapie erhalten haben und entsprechend der Fragestellung viszerale Metastasen aufweisen. Danach liegt der Anteil dieser Patientinnen bei 43,8%, der in der Folge auf die Zahl der Patientinnen, die unter Schritt 7b ermittelt wurden, angewendet werden. Die Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung beträgt danach 310-2.504. Der Grad der Unsicherheit ist an dieser Stelle erhöht, da innerhalb der Publikation lediglich Daten für vorbehandelte Patientinnen unabhängig vom Menopausenstatus vorliegen.

Grundsätzlich könnte eine weitere Differenzierung nach Art der Erkrankung erfolgen. Allerdings wird bei der zuvor dargestellten Population der größte therapeutische Bedarf gesehen. Zudem ist eine eindeutige Differenzierung nach Art der Erkrankung (nur Knochenmetastasen und andere) aus den verwendeten Quellen nicht möglich. Fietz et al. unterscheiden lediglich nach viszeralen und nur nicht-viszeralen Metastasen, wobei unter die nicht-viszeralen Metastasen folgende Kategorien fallen:

- Haut
- Knochenmetastasen und/oder
- Lymphknotenmetastasen (70).

Der Anteil dieser zusammengefassten Gruppe beträgt demnach 47,8%. Bei Anwendung dieses Prozentsatzes auf die unter Schritt 7b ermittelten Patientenzahlen resultiert eine Spanne von 339–2.733 Patientinnen.

### **Schritt 9: Anzahl der Patientinnen in der Zweitlinien-Therapie mit einer endokrinen Vortherapie (nach Menopausenstatus)**

Analog der Vorgehensweise der Schritte 5 bis 8 erfolgt die Bestimmung der Patientinnen, die in den Registern nach Vortherapie eine Zweitlinien-Therapie mit entweder Aromatasehemmer oder Fulvestrant erhalten haben. Dabei wird auch versucht, den jeweiligen Menopausenstatus zu berücksichtigen, was durch die eingeschränkte Möglichkeit der Aufschlüsselung aktueller deutscher Versorgungsdaten nicht immer möglich ist, so dass Annahmen getroffen werden müssen. Die Basis zur Herleitung dieser Patientenpopulation erfolgt überwiegend, wie in den Schritten zuvor, über das PRAEGNANT- sowie das TMK-Register (70, 117).

Um den Anteil der Patientinnen zu bestimmen, die mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in der Zweitlinien-Therapie mit einer endokrinen Therapie versorgt werden, werden Angaben aus dem TMK-Register herangezogen (70).

Dort wurden im Zeitraum 28. Februar 2007 bis 31. Oktober 2015, 4.507 Patientinnen rekrutiert, von denen 1.395 mit einer Erstlinien-Therapie dokumentierte Daten zum Tumortyp vorliegen hatten. Davon lag der Großteil bei den Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren (n=754, 54%). Von diesen Patientinnen war der Anteil derer, die eine endokrine Therapie in der Erstlinien-Therapie erhalten hatten 324 (n=754, 43%). Zur Ermittlung des Anteils der Patientinnen, die in der Zweitlinien-Therapie eine endokrine Therapie erhalten haben, finden sich entsprechende Angaben in Abbildung 4 der Publikation (70).

In dieser werden unterschiedliche Behandlungsansätze für die dort untersuchten Patientinnen, die sich in einer Zweitlinien-Therapie befinden, ausgewiesen. Abbildung 4E beschreibt danach für den gesamten Auswertungszeitraum eine Gesamtzahl von 250 Patientinnen (n=136 für 2007-2011 und n=114 für 2012-2015).

Geht man davon aus, dass nur Frauen für eine endokrine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen, die zuvor auch in der Erstlinie mit einer endokrinen Therapie versorgt wurden, so beträgt der Anteil dieser Patientinnen maximal 77% (=250/324). Aus dem PRAEGNANT-Register wiederum lässt sich dazu die Untergrenze ermitteln, indem man die dort ausgewiesene Anzahl der Patientinnen mit einer endokrinen Therapie in der Erst- bzw. Zweitlinie (440 bzw. 273 Patientinnen) ins Verhältnis setzt. Daraus resultiert ein Anteil von 62%. Wendet man die so ermittelten Schätzwerte auf die unter Schritt 5a+b identifizierten Patientinnen an, ergibt sich für die Zweitlinien-Therapie Patientinnen im prä-/perimenopausalen Status eine Unter- bzw. Obergrenze von 440-2.596 Patientinnen.

Der gleichen Systematik folgend ergibt sich danach für Patientinnen mit einer endokrinen Zweitlinien-Therapie im postmenopausalen Status eine Unter- bzw. Obergrenze von 2.312-13.627.

### **Schritt 10: Anzahl der Patientinnen mit Aromatasehemmern als Zweitlinien-Therapie**

Analog Schritt 6 erfolgt die auf Grundlage der in Schritt 9 ermittelten Zahlen die Ableitung der Patientenzahl, die in der Zweitlinien-Therapie für eine Therapie mit Aromatasehemmern in Frage kommen. Angaben dazu werden dem deutschen PRAEGNANT-Register entnommen (117). Der Anteil der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren, die in der Zweitlinie einen Aromatasehemmer erhalten haben, wird in dem Register mit 160 Patientinnen dokumentiert. Von diesen hatten jedoch 97 Patientinnen zuvor eine Chemotherapie erhalten und entsprechen damit nicht der zugelassenen Indikation von Abemaciclib. Daher werden diese Patientinnen nicht berücksichtigt. Damit verbleiben für die weitere Betrachtung 63 Patientinnen. Setzt man diese ins Verhältnis zu allen Patientinnen, die bereits in der Erstlinie eine endokrine Therapie erhalten haben (n=440), bekommt man demnach einen Anteil von 14,3% (=93/440). Eine Unterscheidung in den Menopausenstatus erfolgt im PRAEGNANT-Register diesbezüglich nicht. Weitergehende Literatur, die an dieser Stelle den Grad der Unsicherheit reduzieren könnte, konnte nicht identifiziert werden. Daher wird dieser Anteil bei der weiteren Berechnung undifferenziert sowohl für die prä-/peri – als auch die postmenopausalen Patientinnen berücksichtigt.

Unter Berücksichtigung der hier dokumentierten und berichteten Anteile ergibt sich daher für Patientinnen mit einer Aromatasehemmer-Therapie in der Zweitlinie im prä-/perimenopausalen Status die Unter- bzw. Obergrenze von 63-371 Patientinnen und für Patientinnen mit postmenopausalem Status mit einer Zweitlinien-Therapie mit Aromatasehemmern von 331-1.949 Patientinnen.

### **Schritt 11: Anzahl der Patientinnen mit Fulvestrant als Zweitlinien-Therapie**

Zur Ableitung der Patientinnen, die in der Zweitlinien-Therapie mit Fulvestrant versorgt werden können, liegen sowohl Angaben aus dem deutschen PRAEGNANT-Register (117) als auch aus dem TMK-Register (70) vor. Innerhalb des PRAEGNANT-Registers wird ohne eine weitere Differenzierung des Menopausenstatus ein Anteil von 25,7% der Patientinnen ausgewiesen, die Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie erhalten haben. Dieser Anteil bildet für die weitere Betrachtung die Obergrenze der weiteren Berechnung ab.

Die Untergrenze wird aus dem TMK-Register (70) ermittelt, das in der Abbildung 4E für den gesamten Auswertungszeitraum bei 250 Patientinnen auf einen Mittelwert von 19% kommt, die Fulvestrant als Zweitlinien-Therapie erhalten haben. Dieser Mittelwert berechnet sich aus den Angaben für die Zeiträume 2007-2011 von ca. 23% und für den Zeitraum 2012-2015 von ca. 15%.

Eine Unterscheidung nach Menopausenstatus erfolgt auch in dem TMK-Register nicht. Weitergehende Literatur, die an dieser Stelle den Grad der Unsicherheit reduzieren könnte, konnte nicht identifiziert werden. Daher wird dieser Anteil bei der weiteren Berechnung

undifferenziert sowohl für die prä-/peri – als auch die postmenopausalen Patientinnen angenommen und berücksichtigt.

Unter Verwendung der hier dokumentierten und berichteten Anteile ergeben sich daher eine Spanne für Patientinnen mit Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie im prä-/perimenopausalen Status von 84-667. Dazu werden die hier ermittelten Anteile auf die in Schritt 9 bestimmten Patientenzahlen angewendet.

Unter Anwendung der gleichen Herangehensweise für den postmenopausalen Status mit einer Zweitlinien-Therapie mit Fulvestrant ergibt sich eine Unter- bzw. Obergrenze von 439-3.502 Patientinnen.

### **Schritt 12: Anzahl der Patientinnen mit Fulvestrant in einer Zweitlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung, postmenopausaler Status**

Zur Bestimmung der Anzahl dieser Patientinnen für den deutschen Versorgungskontext werden die Auswertungen des TMK-Register herangezogen (70), in denen der Typ der Metastasierung zum Start der Erstlinien-Therapie differenziert (viszeral/nicht-viszeral) dargestellt wird. Dabei wird zudem unterschieden, ob es sich um Patientinnen handelt, die zuvor eine endokrine Therapie oder eine Chemotherapie erhalten haben.

Die Tabelle 3-6 beschreibt den Anteil der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben und entsprechend viszerale Metastasen aufweisen. Der Anteil der Patientinnen liegt gemäß den Ergebnissen des TMK-Registers (70) bei 43,8%, die in der Folge auf die Zahl der Patientinnen, die unter Schritt 11b ermittelt wurden, angewendet werden. Die Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant in einer Zweitlinien Therapie und viszeraler Metastasierung liegt demnach innerhalb einer Spanne von 197–1.515 Patientinnen. Wie bereits oben beschrieben lassen sich weitere Arten der Erkrankung (Knochenmetastasen und andere) nicht eindeutig differenzieren und werden daher nicht näher betrachtet. Analog Schritt 8 und unter Verwendung der ermittelten Patientenzahlen aus Schritt 11b ergibt sich eine Spanne von 192–1.534 Patientinnen für diese Gruppe.

Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie (die noch keine Behandlung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben) oder nach vorheriger endokriner Therapie.

Die Zielpopulation für die Kombinationstherapie von Abemaciclib mit Fulvestrant umfasst gemäß der hier dargestellten Herleitung und Quellen somit in der Initialtherapie

- A1 für den postmenopausalen Status: 709-5.716 Patientinnen
- A2 für den prä-/perimenopausalen Status: 135-1.089 Patientinnen

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

Für die durch die Zulassung ebenfalls abgedeckte Kombinationstherapie mit Fulvestrant nach vorheriger endokriner Therapie resultieren

- B1 für den postmenopausalen Status: 439-3.502 Patientinnen
- B2 für den prä-/perimenopausalen Status 84-667 Patientinnen

Für die postmenopausale Patientenpopulation mit viszeraler Metastasierung ergibt sich für die Erstlinien-Therapie eine Spanne von 310-2.504, für die Zweitlinie von 192-1.534 und für beide Therapielinien zusammen von 502-4.038 Patientinnen.

Gemäß des GKV-Spitzenverbandes waren im Jahr 2018 88,09% (157) der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert (Stand März 2021).

Damit beträgt die GKV-Zielpopulation für die Kombinationstherapie von Abemaciclib mit Fulvestrant somit in der Initialtherapie

- A1 für den postmenopausalen Status: 624-5.036 Patientinnen
- A2 für den prä-/perimenopausalen Status: 119-959 Patientinnen

Für die durch die Zulassung abgedeckte Kombinationstherapie mit Fulvestrant nach vorheriger endokriner Therapie resultieren

- B1 für den postmenopausalen Status: 387-3.085 Patientinnen
- B2 für den prä-/perimenopausalen Status 74-588 Patientinnen

Die zuvor dargestellten Patientenzahlen orientieren sich an der ersten Einreichung zu Abemaciclib und spiegeln die Versorgungssituation auf Basis der öffentlich verfügbaren Evidenz aus Literatur und Registerdaten wider. Der G-BA hat in seinem Beschluss zum ersten Verfahren von Abemaciclib sowie in den übrigen bereits bewerteten Verfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren jedoch die Patientenpopulation wie folgt festgelegt (146):

Gesamtpopulation gemäß AWG:

14.560 bis 70.550 Patientinnen

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

ca. 7.180 – 34.790 Patientinnen

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

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

ca. 1.190 – 5.760 Patientinnen

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

ca. 5.310 – 25.740 Patientinnen

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

ca. 880 – 4.260 Patientinnen

Der G-BA schätzt insgesamt die Patientenpopulation im AWG etwas höher ein und bezieht sich bei Nutzenbewertungsverfahren von CDK4/6-Inhibitoren grundsätzlich auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017; (148)), um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden AWG zu gewährleisten.(158-162)

Lilly hält die eigenen hier dargestellten aktualisierten Patientenzahlen sowie deren Herleitung auf Basis der öffentlich verfügbaren Quellen für realistisch und versorgungsrelevant. Aktuelle Versorgungsanteile von Abemaciclib bestätigen ebenfalls die hergeleitete Patientenpopulation.

Es ergeben sich zwar Abweichungen in den Patientenzahlen im Vergleich zum Palbociclib-Beschluss vom 18. 05. 2017, die Unsicherheiten in der Datenlage werden jedoch durch die Berechnung einer Spanne berücksichtigt.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patientinnen 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.*

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

Tabelle 3-13: Anzahl der Patientinnen, 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 Patientinnen in der GKV
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Beträchtlich	7.400 – 34.790
	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs <sup>a</sup>	Zusatznutzen ist nicht belegt <sup>b</sup>	1.190 -5.760
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit vorangegangener endokriner Therapie	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Beträchtlich	5.470 – 24.900
	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>b</sup>	906 – 4.118
<p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor  a: Diese Teilpopulation ist nicht von der Befristung umfasst. Da die Patientinnen jedoch formal Gegenstand des vorliegenden Anwendungsgebietes sind, finden diese im vorliegenden Modul der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.  b: Beschluss vom 03. September 2020  Quellen: (145, 146)</p>			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die zuvor ausführlich dargestellte Herleitung der Patientenzahlen wurde analog dem ersten Nutzendossier zu Abemaciclib aufbereitet und spiegelt aus Sicht von Lilly Deutschland die Versorgungssituation auf Basis der öffentlich verfügbaren Evidenz aus Literatur und Registerdaten wider (163).

Der G-BA hat im Zuge zurückliegender Verfahren zu Abemaciclib jedoch die Patientenpopulation davon abweichend festgelegt (145, 146), daher wird in der Folge auf dieser Grundlage die Patientenzahl mit therapeutischem Zusatznutzen analog der zurückliegenden G-BA Entscheidung definiert.

### **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.*

Das Krankheitsbild und aktuelle Therapiestandards bzw. Informationen zum therapeutischen Bedarf wurden gemäß der zitierten Publikationen bzw. der betreffenden aktuellen relevanten Leitlinien (4, 8, 52, 112) beschrieben. Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für Brustkrebs in Deutschland und der Zielpopulation wurden die aktuellsten verfügbaren Angaben des RKI (2), verschiedene Krebsregisterdaten (152-154) bzw. Publikationen (TMK, PRAEGNANT) (70, 117) sowie die Angaben der Nutzendossiers bzw. -bewertungen bzw. die entsprechenden G-BA-Beschlüsse von Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib herangezogen (119-121, 145, 146, 148, 149, 155, 156, 164). Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Kennzahlen des GKV-Spitzenverbandes verwendet (157).

### 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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Juli 2021.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016; 12. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2019. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c50\\_brust.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c50_brust.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 02.11.2021]
3. Deutsches Krebsforschungszentrum. Brustkrebs. 2016. Verfügbar unter:  
<https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/was-ist-brustkrebs.php>. [Zugriff am: 02.11.2021]
4. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2018. Verfügbar unter:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
5. American Cancer Society. Types of Breast Cancer. 2019. Verfügbar unter:  
<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
6. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Cancer fact sheets: Breast Cancer. 2020. Verfügbar unter:  
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. [Zugriff am: 02.11.2021]
7. Robert Koch-Institut. Brustkrebs (Mammakarzinom). ICD-10 C50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2021. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html;jsessionid=842053566903CF3C3D90020B306A8B4F.1\\_cid363](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html;jsessionid=842053566903CF3C3D90020B306A8B4F.1_cid363). [Zugriff am: 02.11.2021]
8. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter:  
[https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
9. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016;534(7605):47-54.
10. Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1052-9.

11. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* 2005;6(10):798-808.
12. Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res.* 1991;125(2):214-22.
13. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev.* 2000;26(4):291-302.
14. Hankey BF, Curtis RE, Naughton MD, Boice JD, Jr., Flannery JT. A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1983;70(5):797-804.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018 - Mar 20,. 2018. Verfügbar unter: [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/breast2018/english/breast\\_v1.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/breast2018/english/breast_v1.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
16. American Cancer Society. Breast Cancer Risk and Prevention. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
17. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48(3):605-13.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
19. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010;304(15):1684-92.
20. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003;289(24):3243-53.
21. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):526-35.
22. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *The oncologist.* 2010;15(6):556-65.
23. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13(8):741-51.
24. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1159-69.
25. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* 1988;6(3):245-54.
26. Collaborators. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception.* 1996;54(3 Suppl):1S-106S.

27. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-32.
28. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception.* 2004;69(5):353-60.
29. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606-16.
30. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS, Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1988;128(5):962-79.
31. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature.* 1983;303(5920):767-70.
32. Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L, Barrett JA, Burnside S, Lanza LL, et al. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med.* 1984;311(22):1393-8.
33. Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernstoff L, et al. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13(8):753-8.
34. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1097-104.
35. Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature.* 2017;551(7678):92-4.
36. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet.* 2021;397(10286):1750-69.
37. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(6):365-71.
38. Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DG, Vessey MP. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health (Oxf).* 2010;32(4):565-71.
39. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Botttrel A, Cheng J, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118(1):1-7.
40. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R106.
41. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3361-6.
42. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1996;334(12):745-51.
43. Breastcancer.org. Race/Ethnicity. 2020. Verfügbar unter: [https://www.breastcancer.org/risk/factors/race\\_ethnicity](https://www.breastcancer.org/risk/factors/race_ethnicity). [Zugriff am: 02.11.2021]

44. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British journal of cancer*. 2002;87(11):1234-45.
45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
46. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(18):1403-8.
47. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1269-75.
48. Adams-Campbell LL, Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR. Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc*. 2001;93(7-8):267-75.
49. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>. [Zugriff am: 02.11.2021]
50. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(8):1194-220.
51. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
52. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2021. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2021/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2021.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
53. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, Ganguli A, Pathak P, Lee WC, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res*. 2012;1(5):453-63.
54. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507-14.
55. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol*. 2017;88(5):519M-39M.
56. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast*. 2018;39:131-8.
57. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol*. 2015;7(6):304-20.

58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
59. Sparano JA, Gray R, Oktay MH, Entenberg D, Rohan T, Xue X, et al. A metastasis biomarker (MetaSite Breast Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:42.
60. Komen SG. Treatment of Metastatic Breast Cancer. 2020. Verfügbar unter: <https://ww5.komen.org/BreastCancer/RecommendedTreatmentsforMetastaticBreastCancer.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
61. 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.
62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017\\_04\\_11\\_Wortprotokoll\\_Palbociclib\\_D-264.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
63. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23 Suppl 7:vii11-9.
64. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(8):591-602.
65. Bonastre J, Jan P, Barthe Y, Koscielny S. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast*. 2012;21(3):384-8.
66. Montero AJ, Eapen S, Gorin B, Adler P. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;134(2):815-22.
67. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(1):16-33.
68. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019.
69. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2197-205.
70. 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*. 2017;34:122-30.
71. Kurosky SK, Mitra D, Zanotti G, Kaye JA. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review. *Clinical breast cancer*. 2018;18(4):e529-e38.
72. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced

- Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-84.
73. 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. *Breast J.* 2013;19(3):285-92.
74. O'Shaughnessy JA. Effective management of quality of life in metastatic breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12 Suppl 4(2):10-2.
75. McClelland SI, Holland KJ, Griggs JJ. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res.* 2015;24(12):2939-43.
76. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):929-40.
77. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2014;25(10):1871-88.
78. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:46.
79. Barnes AJ, Robert N, Bradley CJ. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology.* 2014;23(2):158-64.
80. Yin W, Horblyuk R, Perkins JJ, Sison S, Smith G, Thornton Snider J, et al. Breast cancer progression and workplace productivity. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(15\_suppl):6586-.
81. Muller 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.* 2018;37:154-60.
82. Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With HR(+)/HER2(-) Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Clin Ther.* 2017;39(8):1719-28.
83. Schell N, Wetzel M. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie2018.
84. Anota A, Barbieri A, Savina M, Pam A, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, et al. Comparison of three longitudinal analysis models for the health-related quality of life in oncology: a simulation study. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:192.
85. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-4.
86. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage: Wiley VCH Verlag GmbH; 2017.
87. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(4):290-303.
88. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207.

89. BreastCancer.org. Cell Grade. 2021. Verfügbar unter: [http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/cell\\_grade](http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/cell_grade). [Zugriff am: 02.11.2021]
90. American Cancer Society. Breast Cancer Grades. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
91. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16.
92. Geiger S, Cossen JA, Horster S, DiGioia D, Heinemann V, Stemmler HJ. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs*. 2011;22(9):933-9.
93. Vaz-Luis I, Lin NU, Keating NL, Barry WT, Lii H, Winer EP, et al. Racial differences in outcomes for patients with metastatic breast cancer by disease subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151(3):697-707.
94. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v8-30.
95. Komen SG. Molecular Subtypes of Breast Cancer. 2020. Verfügbar unter: <https://www.komen.org/breast-cancer/diagnosis/molecular-subtypes/>. [Zugriff am: 02.11.2021]
96. Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(2):125-33.
97. Mirzania M. Approach to the Triple Negative Breast Cancer in New Drugs Area. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2016;10(2):115-9.
98. Di Leo A, Curigliano G, Dieras V, Malorni L, Sotiriou C, Swanton C, et al. New approaches for improving outcomes in breast cancer in Europe. *Breast*. 2015;24(4):321-30.
99. Kumar R, Sharma A, Tiwari RK. Application of microarray in breast cancer: An overview. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(1):21-6.
100. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*. 2011;121(7):2750-67.
101. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(6):560-9.
102. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G, Shi J, Avila C, Polikoff J, et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(10):1848-55.
103. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5).
104. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(6):619-26.
105. Wu X, Baig A, Kasymjanova G, Kafi K, Holcroft C, Mekouar H, et al. Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. *Cureus*. 2016;8(12):e924.

106. Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, Pedrero M, Campone M, Soria JC, et al. Mutational Profile of Metastatic Breast Cancers: A Retrospective Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(12):e1002201.
107. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1460-8.
108. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
109. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S2-3.
110. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol.* 2005;58(6):611-6.
111. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2005;16(10):1569-83.
112. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, Andre F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2020.
113. Zelnak AB, Wisinski KB. Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: is there an optimal sequence of HER2-directed approaches? *Cancer.* 2015;121(1):17-24.
114. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-82.
115. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010;7(5):e1000279.
116. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7.
117. 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.* 2018;37:42-51.
118. Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA, et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer - Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. *Breast.* 2020;54:88-95.
119. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3B. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1743/2016-11-22\\_Palbociclib\\_Modul3B.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1743/2016-11-22_Palbociclib_Modul3B.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]

120. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3A. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1742/2016-11-22\\_Palbociclib\\_Modul3A.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1742/2016-11-22_Palbociclib_Modul3A.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
121. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 3A. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2077/2017-08-24\\_Modul3\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2077/2017-08-24_Modul3_Ribociclib.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 567. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ribociclib-D-307.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
123. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1557-62.
124. Macfarlane R, Seal M, Speers C, Woods R, Masoudi H, Aparicio S, et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *The oncologist.* 2012;17(2):172-8.
125. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im S-A, Masuda N, et al. 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.* 2016;17(4):425-39.
126. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-36.
127. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-48.
128. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-16.
129. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Annals of Oncology.* 2019;30(Supplement\_5):v856-v7.
130. Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918786451.
131. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Oktober 2020.
132. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Filmtabletten. Juli 2021.
133. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017;17(7):637-49.
134. Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2016;6(7):740-53.

135. Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, Cortes J, Dieras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(17):5218-24.
136. Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, Staton BA, Ajamie RT, Sawada GA, et al. Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. *Drug Metab Dispos*. 2015;43(9):1360-71.
137. Bachelot T, Kabos P, Yardley D, Dieras V, Costigan T, Klise S, et al. Abstract P1-17-03: Abemaciclib for the treatment of brain metastases secondary to hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Research*. 2018;78(4 Supplement):P1-17-03-P1-17-03.
138. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424.
139. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1553-68.
140. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1027-e37.
141. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. 2021. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage). [Zugriff am: 02.11.2021]
142. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz MR, Hubner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*. 2020;147(3):709-18.
143. Pierre Fabre Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Neratinib (Nerlynx®). Modul 3A. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3444/2019-11-28\\_Modul3A\\_Neratinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3444/2019-11-28_Modul3A_Neratinib.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
144. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnung: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Basis 2018. 2021. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/aktualisierung-bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 02.11.2021]
145. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-531.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]

146. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3768/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-401\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3768/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
147. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-324. Abemaciclib zur Behandlung des HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 8. Januar 2021.
148. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
149. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 491 (A16-74). 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Palbociclib-D-264.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
150. Marchetti P, Maass N, Gligorov J, Berger K, MacDougall F, Montonen J, et al. Patient database analysis of fulvestrant 500 mg in the treatment of metastatic breast cancer: A European perspective. *Breast*. 2017;32:247-55.
151. Lilly Deutschland GmbH. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2021.
152. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein – Band 12 – Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2015 bis 2017, Dreijahresbericht. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht>. [Zugriff am: 02.11.2021]
153. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf). [Zugriff am: 19.10.2021]
154. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg 2009. 2012. Verfügbar unter: [https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user\\_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2009.pdf](https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
155. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Januar 2021.
156. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tabletten. Mai 2021.
157. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: Juli 2021 [Online] 2021. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/service/zahlen\\_und\\_grafiken/gkv\\_kennzahlen/gkv\\_kennzahlen.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/service/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen/gkv_kennzahlen.jsp). [Zugriff am: 02.11.2021]
158. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 2019.

- Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5714/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-401\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5714/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
159. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-531\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
160. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 – Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5884/2019-07-04\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib-Fulvestrant\\_D-430\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5884/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Fulvestrant_D-430_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
161. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-518-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
162. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-395\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
163. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 3B. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3607/970422a536d3f8795edf8a65e30d114d/2020-03-12\\_Modul3B\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3607/970422a536d3f8795edf8a65e30d114d/2020-03-12_Modul3B_Abemaciclib.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
164. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3713/a7cd540d59826cc917f2ef24722cdf0b/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-395\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3713/a7cd540d59826cc917f2ef24722cdf0b/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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/Patientinnen aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

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

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: kontinuierlich 2x täglich je eine Filmtablette à 150 mg	365	1
Anastrozol	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: kontinuierlich 1x täglich eine Filmtablette à 1 mg	365	1
Fulvestrant	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Intramuskulär (i.m.): im 1. Monat an Tag 1 und 15, ab dem 2. Monat kontinuierlich 1x monatlich je zwei unmittelbar aufeinander folgende Injektionen à 250 mg	13 <sup>a</sup>	1
Letrozol	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: kontinuierlich 1x täglich eine Filmtablette à 2,5 mg	365	1
Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: in Zyklen 1x täglich 3 Filmtabletten à 200 mg an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: in Zyklen 1x täglich 1 Filmtablette à 125 mg an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21
Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: kontinuierlich 2x täglich je eine Filmtablette à 150 mg	365	1
Tamoxifen	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: kontinuierlich 1x täglich eine Filmtablette à 20 mg <sup>b</sup>	365	1

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Goserelin <sup>c</sup>		Subkutan (s.c.): kontinuierlich alle 28 Tage Injektion eines Implantats à 3,6 mg	13	1
Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Leuprorelin <sup>c</sup>		s.c. oder i.m.: kontinuierlich 1x alle 3 Monate eine Injektion à 11,25 mg	4	1
Everolimus (in Kombination mit Exemestan)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - mit vorangegangener endokriner Therapie	Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette à 10 mg	365	1
Exemestan		Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette à 25 mg	365	1
Medroxyprogesteronacetat		Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette à 300 - 1000 mg <sup>d</sup>	365	1
Megestrolacetat		Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette à 160 mg	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Gaben pro Jahr ergeben (1, 2).</p> <p>b: Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam (3), was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.</p> <p>c: Die GnRH-Analoga Goserelin (4) und Leuprorelin (5) werden prinzipiell bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>d: Untergrenze laut Fachinformation: 300 mg, Abweichung von der Fachinformation bei der Untergrenze aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße → hier 250 mg angesetzt. In Deutschland ist gemäß Lauer Taxe eine Dosierung mit Tabletten á 250 mg oder á 500 mg möglich.</p> <p>Abkürzungen: GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; I.m.: intramuskulär; Mg: Milligramm; S.c.: subkutan</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

## Angaben zum Behandlungsmodus

### **Abemaciclib**

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit

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

einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder mit vorangegangener endokriner Therapie.

Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität (6).

### ***Anastrozol***

Anastrozol ist angezeigt für die Behandlung des Hormonrezeptor-positiven fortgeschrittenen Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1 mg Tablette (7).

### ***Fulvestrant***

Fulvestrant ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von ER-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. Fulvestrant ist ebenfalls zugelassen in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die Kombinationstherapie mit Palbociclib mit einem Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten kombiniert werden. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg-Dosis gegeben wird. Wenn Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib angewendet wird, sollte die Fachinformation von Palbociclib beachtet werden (8).

### ***Letrozol***

Letrozol ist zugelassen zur Erstlinien-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen bzw. im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg). In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs sollte die Behandlung so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird (9).

### ***Ribociclib***

Ribociclib wird zur Behandlung von Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Die empfohlene Dosis beträgt

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

einmal täglich 600 mg (3 Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt (1).

Ribociclib sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer angewendet werden. Der Aromatasehemmer wird kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus 1x täglich eingenommen. Bei Anwendung von Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wird Fulvestrant an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich intramuskulär (i.m.) verabreicht.

### ***Palbociclib***

Palbociclib ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 125 mg Palbociclib für 21 aufeinander folgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung (3/1 Schema). Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt (2).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Palbociclib sollte der Aromatasehemmer gemäß dem Dosierungsplan in der Fachinformation verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Palbociclib beträgt die empfohlene Fulvestrant-Dosis 500 mg bei intramuskulärer Anwendung an den Tage 1, 15, 29 und anschließend einmal monatlich.

### ***Tamoxifen***

Tamoxifen ist indiziert zur Behandlung bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit einer täglich eingenommenen Dosis von 20 mg als Tablette und kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg eingenommen werden (3). Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam (3), welches den Empfehlungen in der Leitlinie entspricht (10). Aus diesem Grund wird in den Tabellen nur mit 20 mg kalkuliert. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt.

### ***GnRH-Analoga***

Die GnRH-Analoga Leuprorelin und Goserelin werden prinzipiell bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.

#### ***Leuprorelin***

Leuprorelin ist zugelassen zur Behandlung von Brustkrebs für prä- und perimenopausale Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Leuprorelin wird einmal dreimonatlich als 130 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 Milliliter (mL) Suspensionsmittel, subkutan (s.c.) oder i.m. appliziert (5).

***Goserelin***

Goserelin ist angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Alle 28 Tage wird ein Implantat mit 3,6 mg Goserelin s.c. unter die Bauchhaut injiziert (4).

***Everolimus***

Everolimus wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem NSAI gekommen ist. Everolimus wird täglich in einer Dosis von 10 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt. Everolimus wird laut Fachinformation in Kombination mit Exemestan gegeben (11).

***Exemestan***

Exemestan ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung und wird täglich in einer Dosis von 25 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt (12).

***Medroxyprogesteronacetat***

Medroxyprogesteronacetat wird zur palliativen Behandlung hormonabhängiger, metastasierender Mammakarzinome eingesetzt. Im Vergleich zu einer anderen Indikation, der Hormonersatztherapie, ist die Dosis für die Indikation Mammakarzinom mit 300-1.000 mg pro Tag deutlich höher. Die Untergrenze ist laut Fachinformation 300 mg. Davon abweichend wird aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße hier 250 mg angesetzt. Die Therapie wird dabei bis zum Tumorprogress fortgesetzt (13).

***Megestrolacetat***

Megestrolacetat wird zur palliativen Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Mammakarzinomen (nicht operable metastasierende bzw. rezurrenente Erkrankungen) bei Progression auf eine Aromatase-Inhibitoren-Therapie täglich in einer Dosis von 160 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt (14).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: 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)
Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Kontinuierliche, tägliche Gabe	365
Anastrozol	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Kontinuierliche, tägliche Gabe	365
Fulvestrant		Im ersten Monat: je eine Gabe an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: kontinuierliche, monatliche Gabe	13 <sup>a</sup>
Letrozol		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365
Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		In Zyklen, tägliche Gabe an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		In Zyklen, tägliche Gabe an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus	273
Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365
Tamoxifen		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365
Ausschaltung der Ovarialfunktion Goserelin <sup>b</sup>		Kontinuierliche Gabe, alle 28 Tage	13
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin <sup>b</sup>		Kontinuierliche Gabe, alle 3 Monate	4
Everolimus (in Kombination mit Exemestan)		Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder	Kontinuierliche, tägliche Gabe
Exemestan	Kontinuierliche, tägliche Gabe		365
Medroxyprogesteronacetat	Kontinuierliche, tägliche Gabe		365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Megestrolacetat	metastasiertem Brustkrebs: -mit vorangegangener endokriner Therapie	Kontinuierliche, tägliche Gabe	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr ergeben (1, 2).</p> <p>b: Die GnRH-Analoga Goserelin (4) und Leuprorelin (5) werden bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>Abkürzungen: GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)
Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder	365	300 mg	109.500 mg
Anastrozol		365	1 mg	365 mg
Fulvestrant		13 <sup>1</sup>	500 mg	6.500 mg <sup>a</sup>
Letrozol		365	2,5 mg	912,5 mg

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)	metastasiertem Brustkrebs	273	600 mg	163.800 mg
Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		273	125 mg	34.125 mg
Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)		365	300 mg	109.500 mg
Tamoxifen		365	20 mg <sup>b</sup>	7.300 mg
Ausschaltung der Ovarialfunktion Goserelin <sup>c</sup>		13	3,6 mg	46,8 mg
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin <sup>c</sup>		4	11,25 mg	45 mg

Vergleichstherapie, Patientinnen 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)
Everolimus (in Kombination mit Exemestan)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - mit vorangegangener endokriner Therapie	365	10 mg	3.650 mg
Exemestan		365	25 mg	9.125 mg
Medroxyprogesteronacetat		365	250 – 1000 <sup>d</sup> mg	91.250 – 365.000 mg
Megestrolacetat		365	160 mg	58.400 mg

a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr und somit ein Jahresverbrauch von 7.000 mg ergeben (1, 2).  
b: Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam (3), was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.  
c: Die GnRH-Analoga Goserelin (4) und Leuprorelin (5) werden bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.  
d: Untergrenze laut Fachinformation: 300 mg (13), Abweichung von der Fachinformation bei der Untergrenze aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße → hier 250 mg angesetzt. In Deutschland ist gemäß Lauer Taxe eine Dosierung mit Tabletten á 250 mg oder á 500 mg möglich.  
Abkürzungen: GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor;; mg: Milligramm

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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).*

### Kalkulation des Verbrauches

Die Grundlagen der Berechnungen der Jahresdurchschnittsverbräuche pro Patient sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformation.

### Jahresdurchschnittsverbrauch von Abemaciclib

Die empfohlene Dosierung von Abemaciclib beträgt 150 mg zweimal täglich in Kombination mit einer endokrinen Therapie. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität (6). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 300 \text{ mg} = 109.500 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Anastrozol***

Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1 mg Tablette (7). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 1 \text{ mg} = 365 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Fulvestrant***

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben wird (8). Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $13 \times 500 \text{ mg} = 6.500 \text{ mg}$ .

Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr und somit eine Jahresdosis von  $14 \times 500 \text{ mg} = 7.000 \text{ mg}$  ergibt (1, 2).

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Letrozol***

Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg) (9). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 2,5 \text{ mg} = 912,5 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Ribociclib***

Gemäß Fachinformation erhalten die Patientinnen 3x täglich 200 mg Filmtabletten an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28 Tage-Zyklus (1). Bezogen auf ein Jahr sind dies 273 Behandlungstage. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von  $273 \times 600 \text{ mg} = 163.800 \text{ mg}$ .

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

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Palbociclib***

Die empfohlene Dosis von Palbociclib beträgt einmal täglich 125 mg an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28 Tage-Zyklus (2). Bezogen auf ein Jahr sind dies 273 Behandlungstage. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von  $273 \times 125 \text{ mg} = 34.125 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Tamoxifen***

Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam (3). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 20 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Goserelin***

Goserelin wird alle 28 Tage als Implantat mit 3,6 mg s.c. unter die Bauchhaut injiziert (4). Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $13 \times 3,6 \text{ mg} = 46,8 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Leuprorelin***

Leuprorelin wird einmal dreimonatlich mit 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 mL Suspensionsmittel, s.c. oder i.m. applizieren (5). Bei einer Therapiedauer von vier Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $4 \times 11,25 \text{ mg} = 45 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Everolimus***

Patientinnen mit Mammakarzinomen in palliativer Indikation wird Everolimus 1 x täglich in einer Dosis von 10 mg gegeben (11). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Exemestan***

Patientinnen mit Mammakarzinomen in palliativer Indikation wird Exemestan 1 x täglich in einer Dosis von 25 mg gegeben (12). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 25 \text{ mg} = 9.125 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Medroxyprogesteronacetat***

Medroxyprogesteronacetat wird täglich in einer Dosis von 250–1.000 mg gegeben. Die Untergrenze laut Fachinformation wird mit 300 mg angegeben (13). Aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße wird hier eine Untergrenze von 250 mg angesetzt. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 250 \text{ mg}$  bis  $365 \times 1.000 \text{ mg} = 91.250$  bis  $365.000 \text{ mg}$ .

***Jahresdurchschnittsverbrauch von Megestrolacetat***

Megestrolacetat wird 1 x täglich in einer Dosis von 160 mg gegeben (14). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 160 \text{ mg} = 58.400 \text{ mg}$ .

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

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme*

---

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

*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.*

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

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>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)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant)	5.917,75 € 150 mg, 168 Filmtabletten	5.581,29 € [1,77 € 334,69 €]
Anastrozol	Festbetrag: 64,82 € 1 mg, 120 Tabletten	58,80 € [1,77 € 4,25 €]
Fulvestrant	357,73 € 250 mg, 2 Fertigspritzen	339,51 € [1,77 € 16,45 €]
Letrozol	Festbetrag: 61,40 € 2,5 mg, 120 Tabletten	55,65 € [1,77 € 3,98 €]
Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)	6.845,87 € 200 mg, 189 Tabletten	6.844,10 € [1,77 €]
Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)	2.461,63 € 125 mg; 21 Tabletten	2.322,55 € [1,77 € 137,31 €]
Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)	5.917,75 € 150 mg, 168 Filmtabletten	5.581,29 € [1,77 € 334,69 €]
Tamoxifen	Festbetrag: 22,19 € 20 mg, 100 Tabletten	19,54 € [1,77 € 0,88 €]
Goserelin	547,52 € 3,6 mg, 3 Fertigspritzen	516,05 € [1,77 € 29,70 €]
Leuprorelin	981,17 € 11,25 mg, 2 Fertigspritzen	925,69 € [1,77 € 53,71 €]
Everolimus (in Kombination mit Exemestan)	1.119,49 € 10 mg, 30 Tabletten	1.065,12 € [1,77 € 52,60 €]
Exemestan	Festbetrag: 127,26 € 25 mg, 100 Tabletten	116,30 € [1,77 € 9,19 €]
Medroxyprogesteronacetat	355,49 € 500 mg, 100 Tabletten	334,65 € [1,77 € 19,07 €]
Megestrolacetat	493,96 € 160 mg, 30 Tabletten	465,45 € [1,77 € 26,74 €]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Mg: Milligramm Quelle: (15)		

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

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-23 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 01.10.2021.

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise bzw. im Falle der Aromatasehemmer und bei Tamoxifen die Festbeträge und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

### **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 3-18 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.*

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

Tabelle 3-18: 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
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT bestehen entsprechend der FI- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen. Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Behandlungsmodi und der jeweiligen FI der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten. Wie bei anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Palbociclib (16), Ribociclib (17) oder Neratinib (18) hat der G-BA die von den Herstellern ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Laborwerte) nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher wird an dieser Stelle und in den nachfolgenden Tabellen und Erläuterungen auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-
-	-

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

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Behandlungsmodi und der jeweiligen FI der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden können. Wie in anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Palbociclib (16), Ribociclib (17) oder Neratinib (18) hat der G-BA die vom Hersteller ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher wird wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

*Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (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 3-20: 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
-	-	-	-
-	-	-	-

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-21 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*

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

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.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Postmenopausal, Initiale Therapie, Patientenpopulation A1:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelposten 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
Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie	24.252,03 €	-	-	24.252,03 €
Anastrozol		178,85 €	-	-	178,85 €
Fulvestrant		4.413,63 €	-	-	4.413,63 €
Letrozol		169,27 €	-	-	169,27 €
Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		29.657,77 €	-	-	29.657,77 €
Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		30.193,15 €	-	-	30.193,15 €
Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)		24.252,03 €	-	-	24.252,03 €
Tamoxifen		71,32 €	-	-	71,32 €

a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29 (1, 2), woraus sich Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten von 4.753,14 € ergeben.  
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2, HR: Hormonrezeptor

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

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Prä-/perimenopausal, Initiale Therapie, Patientenpopulation A2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie	24.252,03 €	-	-	24.252,03 €
Fulvestrant		4.413,63 €	-	-	4.413,63 €
Letrozol		169,27 €	-	-	169,27 €
Tamoxifen		71,32 €	-	-	71,32 €
Goserelin		2.236,22 €	-	-	2.236,22 €
Leuprorelin		1.851,38 €	-	-	1.851,38 €

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Postmenopausal, nach vorangegangener endokriner Therapie, Patientenpopulation B1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	24.252,03 €	-	-	24.252,03 €
Anastrozol		178,85 €	-	-	178,85 €
Fulvestrant		4.413,63 €	-	-	4.413,63 €
Letrozol		169,27 €	-	-	169,27 €
Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		29.657,77 €	-	-	29.657,77 €
Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		30.193,15 €	-	-	30.193,15 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)					
Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)		24.252,03 €	-	-	24.252,03 €
Tamoxifen		71,32 €	-	-	71,32 €
Everolimus <sup>b</sup> (in Kombination mit Exemestan)		12.958,96 €	-	-	12.958,96 €
Exemestan <sup>c</sup>		424,50 €	-	-	424,50 €

a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten von 4.753,14 € ergeben (1).

b: Zulassung in Kombination mit Exemestan zur Therapie von Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem NSAI gekommen ist (11). Keine ZVT für initiale Therapie.

c: Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung (12). Keine ZVT für initiale Therapie.

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient): Prä-/perimenopausal, nach vorangegangener endokriner Therapie, Patientenpopulation B2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant)	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem	24.252,03 €	-	-	24.252,03 €
Fulvestrant		4.413,63 €	-	-	4.413,63 €
Letrozol		169,27 €	-	-	169,27 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
Tamoxifen	oder metastasiertem Brustkrebs	71,32 €	-	-	71,32 €
Goserelin		2.236,22 €	-	-	2.236,22 €
Leuprorelin		1.851,38 €	-	-	1.851,38 €
Exemestan		424,50 €	-	-	424,50 €
Medroxyprogesteronacetat		610,74 €- 2.442,95 €	-	-	610,74 €- 2.442,95 €
Megestrolacetat		5.662,98 €	-	-	5.662,98 €

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor

Gemäß der zugelassenen Indikation von Abemaciclib (6) und der AWG wurden die direkten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dargestellt sowie für die jeweiligen Patientenpopulationen nach Menopausenstatus (prä-/peri- bzw. postmenopausal) und Therapielinie unterteilt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

CDK4/6-Inhibitoren wie Abemaciclib decken wie zuvor beschrieben einen hohen therapeutischen Bedarf im AWG. Abemaciclib ist nach Palbociclib und Ribociclib der dritte zugelassene Wirkstoff dieser Klasse.

Die Kombinationstherapie von Abemaciclib mit Fulvestrant zeigt eine dem bisherigen Therapiestandard (endokrine Monotherapie) deutlich überlegene Wirksamkeit. Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs und der deutlichen Überlegenheit der Kombinationstherapie kann

derzeit jedoch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis anteilig darstellen wird. Ebenfalls nicht abschätzbar ist z. Z. die Entwicklung der zukünftigen Versorgungsanteile der unterschiedlichen CDK4/6-Inhibitoren.

Kontraindikationen für die Anwendung von Abemaciclib stellen lediglich Überempfindlichkeitsreaktionen gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile dar (6), entsprechendes gilt für Fulvestrant mit einer zusätzlichen Kontraindikation für eine schwere Einschränkung der Leberfunktion (19). Ein grundsätzlicher Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen ist somit nicht zu erwarten.

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

Die Aufnahme der CDK4/6-Inhibitoren in die nationalen und internationalen Leitlinien aufgrund der signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in Verbindung mit einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil sowie dem Erhalt der Lebensqualität haben die deutsche Therapielandschaft im Anwendungsgebiet nachhaltig verändert (10, 20). Das zeigen auch Auswertungen des PRAEGNANT-Brustkrebsregisters: der steigende Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren hat den Anteil der Frauen, die eine Chemotherapie oder eine endokrine Monotherapie erhalten, in denen letzten Jahren deutlich reduziert.

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

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin haben sich durch diverse Preisverhandlungen zu den CDK4/6-Inhibitoren in den letzten Jahren verändert und entsprechen jetzt dem aktuellen Preisgefüge. Die Jahrestherapiekosten für die GKV-Population, wie in Abschnitt 3.3.5 angegeben, sind in dem gleichen Ausmaß überschätzt, wie die Größe der zu versorgenden Patientenpopulation überschätzt ist. Die Entwicklung der Versorgungsanteile für die CDK4/6-Inhibitoren Ribociclib, Palbociclib und Abemaciclib ist zuvor bereits beschrieben worden und kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht abschließend eingeschätzt werden. Auch eine Abschätzung möglicher zukünftiger Veränderungen dieser Anteile und damit der Jahrestherapiekosten ist deshalb derzeit noch nicht möglich.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 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.*

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für Brustkrebs in Deutschland und der Zielpopulation wurden die aktuellsten verfügbaren Angaben des RKI (21, 22), verschiedene Krebsregisterdaten bzw. Publikationen (TMK, PRAEGNANT) (23, 24) sowie die entsprechenden Angaben der Nutzendossiers bzw.- bewertungen von Palbociclib und Ribociclib herangezogen (25, 26).

Alle Zahlen – insbesondere die zu konkreten Therapien in den jeweiligen Behandlungslinien - sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, resultieren jedoch insgesamt aus Sicht von Lilly in den verlässlichsten verfügbaren Patientenzahlen.

Bei sämtlichen prozentualen Berechnungen wurden die Patientenzahlen nicht mit Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes und zwar gerundet dargestellt. Im Zuge der Ableitung wurden aber für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen inklusive sämtlicher Dezimalstellen nach dem Komma zugrunde gelegt, so dass es zu Rundungsdifferenzen kommen kann.

Zur Ermittlung der Indikationen, des Anwendungsmodus, der Behandlungsdauern oder ggf. erforderlicher Prämedikationen werden die offiziellen Angaben der jeweiligen aktuellen Fachinformation (<http://www.fachinfo.de/>) verwendet. Für Informationen zu Preisen wurde die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 01.10.2021) herangezogen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Mai 2021.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Filmtabletten. Juli 2021.

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

3. Hexal AG. Fachinformation Tamoxifen HEXAL®, Filmtabletten. Mai 2021.
4. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg. April 2015.
5. Takeda GmbH. Fachinformation Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Juni 2021.
6. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Juli 2021.
7. biomo pharma GmbH. Fachinformation anastrozol-biomo 1 mg Filmtabletten. Februar 2021.
8. MYLAN S.A.S. Fachinformation Fulvestrant Mylan 250 mg Injektionslösung. September 2020.
9. Hexal AG. Fachinformation LetroHEXAL® 2,5 mg Filmtabletten. Oktober 2019.
10. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
11. Ethypharm. Fachinformation Everolimus Ethypharm 10 mg Tabletten. November 2020.
12. Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH. Fachinformation Exestan® 25 mg Filmtabletten. Dezember 2020.
13. Hexal AG. Fachinformation MPA 250 mg / 500 mg HEXAL® Tabletten. Januar 2021.
14. PharmaSwiss Ceská republika s.r.o. Fachinformation Megestat 160 mg Tabletten. November 2014.
15. Lilly Deutschland GmbH. Jahrestherapiekosten. 2021.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-395\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-518-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Neratinib\\_D-506\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
19. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Fulvestrant Zentiva 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. November 2020.
20. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2021. Verfügbar unter:

- [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2021/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2021.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
21. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016; 12. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2019. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/kid\\_2019\\_c50\\_brust.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 02.11.2021]
  22. Robert Koch-Institut. Brustkrebs (Mammakarzinom). ICD-10 C50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2021. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html;jsessionid=842053566903CF3C3D90020B306A8B4F.1\\_cid363](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html;jsessionid=842053566903CF3C3D90020B306A8B4F.1_cid363). [Zugriff am: 02.11.2021]
  23. 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*. 2017;34:122-30.
  24. 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*. 2018;37:42-51.
  25. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 3A. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2077/2017-08-24\\_Modul3\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2077/2017-08-24_Modul3_Ribociclib.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
  26. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3A. 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1742/2016-11-22\\_Palbociclib\\_Modul3A.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1742/2016-11-22_Palbociclib_Modul3A.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]

### 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.*

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Fachinformation von Abemaciclib (1) dargestellt.

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Verzenios sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

#### **Dosierung**

##### *Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie*

Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Für das in Kombination verwendete endokrine Arzneimittel beachten Sie bitte die Dosierungsempfehlung der entsprechenden Fachinformation.

Die Einnahme von Verzenios sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Wenn die Patientin sich übergibt oder eine Dosis Verzenios auslässt, sollte sie angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

##### *Dosisanpassungen*

Bestimmte NW können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen (Empfehlungen zur Dosisanpassung bei NW siehe Fachinformation).

##### *Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten:*

Das große Blutbild ist wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle zwei Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert. Vor Behandlungsbeginn sollen absolute Neutrophilenzahlen  $\geq 1500/\text{Millimeter}(\text{mm})^3$ , Thrombozytenzahlen  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  und die Hämoglobinkonzentration  $\geq 8 \text{ g/Deziliter}(\text{dl})$  betragen (siehe Tabelle der Fachinformation).

---

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

### *Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhö*

Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl ist die Therapie mit einem Antidiarrhoikum wie Loperamid zu beginnen (siehe Tabelle der Fachinformation).

### *Empfehlungen zum Vorgehen bei Anstieg der Aminotransferasen*

Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle zwei Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert (siehe Tabelle der Fachinformation).

### *Empfehlungen zum Vorgehen bei interstitieller Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis und*

### *Empfehlungen zum Vorgehen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten (ausgenommen Diarrhö, Anstieg der Aminotransferasen und ILD / Pneumonitis)*

(siehe Tabellen der Fachinformation).

### *Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren soll vermieden werden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Abemaciclib-Dosis auf 100 mg zweimal täglich zu reduzieren.

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 100 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, ist die Abemaciclib-Dosis weiter auf zweimal täglich 50 mg zu reduzieren.

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 50 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, kann die Abemaciclib-Dosis unter genauer Beobachtung auf Anzeichen von Toxizität fortgesetzt werden. Alternativ kann die Abemaciclib-Dosis auf 50 mg Abemaciclib einmal täglich reduziert oder abgesetzt werden.

Wenn der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, ist die Abemaciclib-Dosis bis zu der Dosis zu steigern, die vor der Gabe des Inhibitors verabreicht wurde (nach 3–5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors).

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patientinnen*

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion. Zur Anwendung von Abemaciclib bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, terminaler Niereninsuffizienz oder bei

dialysepflichtigen Patientinnen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollte die Anwendung mit Vorsicht und einer engmaschigen Überwachung auf Anzeichen von Toxizität erfolgen.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter (Child Pugh A) oder mittelschwerer Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion. Bei Patientinnen mit schwerer Einschränkung (Child Pugh C) der Leberfunktion wird eine Reduzierung der Dosierungsfrequenz auf eine einmal tägliche Einnahme empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Art der Anwendung*

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Einnahme darf mit oder ohne Nahrungsmittel erfolgen. Es sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patientinnen sollten ihre Tabletten jeden Tag möglichst zu denselben Uhrzeiten einnehmen.

Die Tablette ist als Ganzes zu schlucken (die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht gekaut, zerbrochen oder geteilt werden).

#### **Gegenanzeigen**

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

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Neutropenie*

Bei Patientinnen, die Abemaciclib erhalten, wurde Neutropenie berichtet. Bei Neutropenie Grad 3 oder 4 werden Dosisanpassungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Tödliche Ereignisse traten bei <1% der Patientinnen auf. Patientinnen sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber ihrem Arzt zu melden.

##### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Bei Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wurden Infektionen mit einer höheren Häufigkeit berichtet als bei Patientinnen, die mit Placebo plus endokriner Therapie behandelt wurden. Bei Patientinnen unter Abemaciclib wurden Lungeninfektionen ohne gleichzeitige Neutropenie berichtet. Tödliche Ereignisse traten bei <1% der Patientinnen auf. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden.

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

### *Venöse Thromboembolie*

Venöse Thromboembolien wurden bei 5,3% der Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmern berichtet; im Vergleich zu 0,8% der Patientinnen, die mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant oder Aromatasehemmern behandelt wurden. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht und entsprechend behandelt werden.

### *Erhöhte Aminotransferasen*

Anstiege der ALT- und AST-Werte wurden bei Patientinnen unter Abemaciclib beobachtet. Je nach Ausmaß des ALT- oder AST-Anstiegs können Anpassungen der Abemaciclib-Dosis erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

### *Diarrhö*

Diarrhö ist die häufigste NW. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten Diarrhö im Median etwa 6 bis 8 Tage, und die Diarrhö dauerte im Median 9 bis 12 Tage (Grad 2) und 6 bis 8 Tage (Grad 3) an. Diarrhö kann mit Dehydratation verbunden sein. Patientinnen sollten bei ersten Anzeichen von dünnem Stuhl die Behandlung mit Antidiarrhoika wie z. B. Loperamid beginnen, die orale Flüssigkeitszufuhr erhöhen und ihren Arzt informieren. Für Patientinnen, die eine Diarrhö  $\geq$  Grad 2 entwickeln, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### *ILD / Pneumonitis*

Bei Patientinnen, die Abemaciclib erhielten, wurde eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis gemeldet. Überwachen Sie die Patientinnen auf Lungensymptome, die auf eine ILD / Pneumonitis hinweisen und behandeln Sie diese medizinisch angemessen. Abhängig vom Grad der ILD / Pneumonitis kann eine Dosisanpassung von Abemaciclib erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Ein endgültiges Absetzen von Abemaciclib ist bei Patientinnen mit ILD / Pneumonitis Grad 3 oder 4 erforderlich.

### *Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

### *Viszerale Krise*

Es gibt keine Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abemaciclib bei Patientinnen mit viszeraler Krise.

### *Lactose*

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib***

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

***CYP3A4-Inhibitoren***

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Abemaciclib ansteigen lassen. Bei Patientinnen mit fortgeschrittener und/oder metastasierter Tumorerkrankung führte die gleichzeitige Anwendung des CYP3A4-Inhibitors Clarithromycin zu einem 3,4-fachen Anstieg der Plasma-Exposition von Abemaciclib und einem 2,5-fachen Anstieg der kombinierten, freien, der Aktivität angepassten Plasma-Exposition von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten.

Die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Inhibitoren mit Abemaciclib ist zu vermeiden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Dosis von Abemaciclib unter einer genauen Beobachtung hinsichtlich Toxizität zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Beispiele für starke CYP3A4-Inhibitoren sind: Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Posaconazol oder Voriconazol. Der Verzehr von Grapefruit und das Trinken von Grapefruitsaft sind zu vermeiden.

Es ist keine Dosisanpassung bei Patientinnen erforderlich, die mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren behandelt werden. Es sollte jedoch eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Toxizität erfolgen.

***CYP3A4-Induktoren***

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einem Absinken der Plasma-Konzentration von Abemaciclib um 95% und der freien, der Aktivität angepassten Plasma-Konzentration von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten gemessen an Area Under the Curve ( $AUC_{0-\infty}$ ) um 77%. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) ist aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib zu vermeiden.

**Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*****Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind***

Abemaciclib und seine aktiven Hauptmetaboliten hemmen die renalen Transporter OCT2 (Organic Cation Transporter 2), MATE1 (Multidrug and Extrusion Toxin Protein) und MATE2-K. In vivo können Interaktionen von Abemaciclib mit klinisch relevanten Substraten dieser Transporter wie Dofetilid oder Kreatinin auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In einer klinischen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie von Metformin (Substrat von OCT2, MATE1 und 2) mit 400 mg Abemaciclib konnte eine geringe aber klinisch nicht relevante Erhöhung (37%) der Plasma-Exposition von Metformin beobachtet werden. Untersuchungen zufolge kann dies auf eine verminderte Nierensekretion bei unveränderter glomerulärer Filtration zurückgeführt werden.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und dem P-Glycoprotein (P-gp) Substrat Loperamid zu einem Anstieg der Plasma-Exposition von Loperamid um 9% gemessen an  $AUC_{0-\infty}$  sowie um 35% gemessen an der maximalen Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ). Dies wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Allerdings könnten Interaktionen zwischen Abemaciclib und Substraten dieser Transporter mit enger therapeutischer Breite, wie etwa Digoxin oder Dabigatranetexilat, auftreten, da in vitro eine Hemmung des P-gp und des Breast Cancer Resistance Protein (BRCP) durch Abemaciclib beobachtet werden konnte.

In einer klinischen Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs gab es keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen zwischen Abemaciclib und Anastrozol, Fulvestrant, Exemestan, Letrozol oder Tamoxifen.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Abemaciclib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, wird daher empfohlen, zusätzlich eine Barrieremethode zu verwenden.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen*

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens drei Wochen nach Abschluss der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (z. B. doppelte Barrieremethoden) anwenden (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Schwangerschaft*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Der Einsatz von Verzenios in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen.

#### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neugeborene oder Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollen während der Behandlung mit Abemaciclib nicht stillen.

#### *Fertilität*

Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte (siehe Abschnitt 5.3).

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

## Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verzenios hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen. Patientinnen sollten angewiesen werden, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Verzenios Fatigue oder Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten NW sind Diarrhö, Infektionen, Neutropenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und verminderter Appetit.

Tabelle 3-25: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-3-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 768)

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung	Abemaciclib plus endokrine Therapie <sup>a</sup>		
	Toxizität, alle Grade (%)	Toxizität, Grad 3 (%)	Toxizität, Grad 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig Infektionen <sup>b</sup>	43,6	5,2	1,0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig Neutropenie Leukopenie Anämie Thrombozytopenie Häufig Lymphopenie Gelegentlich Febrile Neutropenie	45,1 25,7 30,1 14,3 7,3 0,9	22,9 8,5 7,0 2,2 3,0 0,7	2,5 0,3 0,1 1,0 0,1 0,1

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

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung	Abemaciclib plus endokrine Therapie <sup>a</sup>		
	Toxizität, alle Grade (%)	Toxizität, Grad 3 (%)	Toxizität, Grad 4 (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig Verminderter Appetit	26,4	1,3	0
Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens) Schwindel	14,3 12,9	0 0,5	0 0
Augenerkrankungen Häufig erhöhter Tränenfluss	6,8	0,1	0
Gefäßerkrankungen Häufig Venöse Thromboembolie	5,3	1,7	0,3
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ...Häufig ...Interstitielle Lungenerkrankung ...(ILD) / Pneumonitis	3,4	0,4	0,1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig Diarrhö Erbrechen Übelkeit	84,6 27,7 43,5	11,7 1,2 2,1	0 0 0

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

Systemorganklasse Häufigkeit Bevorzugte Bezeichnung	Abemaciclib plus endokrine Therapie <sup>a</sup>		
	Toxizität, alle Grade (%)	Toxizität, Grad 3 (%)	Toxizität, Grad 4 (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig Alopezie Pruritus Ausschlag Häufig Trockene Haut	20,7 13,5 12,9 9,0	0 0 1,0 0	0 0 0 0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufig Muskelschwäche	8,3	0,5	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig Fatigue Pyrexie	40,5 10,7	2,3 0,1	0 0
Untersuchungen Sehr häufig Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht	15,1 14,2	4,8 2,9	0,3 0
<p>a Abemaciclib in Kombination mit Letrozol, Anastrozol oder Fulvestrant</p> <p>b Infektionen enthalten alle bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sind.</p> <p>c Venöse thromboembolische Ereignisse umfassen tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, zerebrale Sinusvenenthrombose, axilläre Subklaviavenenthrombose, tiefe Venenthrombose der Vena cava inferior und Beckenvenenthrombose.</p>			

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

#### *Neutropenie*

Neutropenie wurde sehr häufig berichtet (45,1%) und eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2% der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 29 bis 33 Tage, die mediane Zeit bis zur Erholung betrug 11 bis 15 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 0,9% der Patientinnen berichtet. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine Neutropenie Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

### *Diarrhö*

Diarrhö war die am häufigsten berichtete NW. Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. Über verschiedene Studien hinweg betrug die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten Diarrhö-Ereignisses etwa 6 bis 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 9 bis 12 Tage (Grad 2) und 6 bis 8 Tage (Grad 3). Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib (siehe Abschnitt 4.2) ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

### *Erhöhte Aminotransferasen*

Bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, wurden sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1% bzw. 14,2%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1% und 4,2% der Patientinnen berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 57 bis 61 Tage und die mediane Zeit bis zum Rückgang betrug 14 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 71 bis 185 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 13 bis 15 Tage. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine ALT- oder AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

### *Kreatinin*

Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib bei 98,3% der Patientinnen (basierend auf Laborbefunden) zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte, bei 1,9% Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden). Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant alleine erhielten, wurde bei 78,4% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration (gemessen anhand der Iohexol-Clearance) (siehe Abschnitt 4.5). In klinischen Studien traten Anstiege der Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib auf und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher.

### **Überdosierung**

Im Falle einer Überdosierung mit Abemaciclib können Symptome wie Fatigue und Diarrhö auftreten. Es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen angewendet werden.

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

Für die Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

### 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.*

In Anhang II der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht:

Anhang IIB: 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).

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

Für die Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

### 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.*

Nicht zutreffend.

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

Für die Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

### 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.*

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden in der zum Zeitpunkt der Opinion genehmigten Version der Zusammenfassung des EU-Risiko-Management-Plans (EU-RMP, Version 1.2) beschrieben (2) und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht:

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Reproduktions- und Entwicklungstoxizität</b>	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> <li>- FI, Abschnitt 4.1 und 4.6</li> <li>- Empfehlungen für prä-/perimenopausale Frauen, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie erhalten, sind in der FI, Abschnitt 4.1 enthalten</li> <li>- Empfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter sind in der FI, Abschnitt 4.6 enthalten</li> </ul>	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion: Schwangerschafts- und Still(zeit)-Follow-up-Bögen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
<b>Exposition und Sicherheit bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (fehlende Information)</b>	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> <li>- FI, Abschnitt 4.2 und 5.2</li> <li>- Empfehlungen und Information zur Anwendung von Abemaciclib bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sind in Abschnitt 4.2 der FI enthalten</li> </ul>	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; FI: Fachinformation; NW: Nebenwirkungen; VTE: Venöse Thromboembolien		

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

Für die Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.

### 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*

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

*bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es sind keine über die aufgeführten Anforderungen der Fachinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anforderung zu berücksichtigen.

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

Für die Patientinnen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen sind keine gesonderten Anforderungen zu berücksichtigen.

#### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben wurden der Fachinformation (1) und dem EU-RMP (2) entnommen.

#### **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. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Juli 2021.
2. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 1.2) Abemaciclib 2021.

### **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 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

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

Tabelle 3-27: 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	Großes Blutbild	„Das große Blutbild ist wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle 2 Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert. Vor Behandlungsbeginn sollen absolute Neutrophilenzahlen (ANC = absolute neutrophil counts) $\geq 1500/\text{mm}^3$ , Thrombozytenzahlen $\geq 100.000/\text{mm}^3$ und die Hämoglobinkonzentration $\geq 8$ g/dl betragen“ (S.1 Abschnitt 4.2).	ja
2	Lebertransaminasen	„Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle 2 Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert.“ (S.2 Abschnitt 4.2).	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist Verzenios® Mai 2021 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, 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 3-27 bei.

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

Aus der Fachinformation ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

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

Als Quelle wurde die EBM-Version von Quartal 3 (2021) herangezogen (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 Patientinnen gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

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

Nicht zutreffend

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Juli 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2021. 2021. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]