

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Palbociclib (IBRANCE®)*

Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des  
Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

### **Modul 3A**

*Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem,  
humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2  
(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder  
metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem  
Aromatasehemmer*

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

Stand: 29.06.2022

# 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.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	50
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	73
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	78
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	102
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	103
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	107
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	107
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	108
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	109

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 111

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (American Joint Committee on Cancer, 2017 (21)).....	20
Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms nach UICC (6).....	21
Tabelle 3-3: Kriterien des Gratings für das Mammakarzinoms (6, 22) .....	22
Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern (5, 26) .....	23
Tabelle 3-5: Verteilung nach HR-Status, modifiziert nach (29) .....	24
Tabelle 3-6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Deutschland, ICD 10 C50 (1).....	37
Tabelle 3-7: Altersspezifische bundesweite Brustkrebsfällen in 5-Jahres-Altersklassen (129) .....	43
Tabelle 3-8: Altersverteilung nach 5-Jahres-Altersklassen für 2007 bis 2020 (Death Certificate Only) (11) .....	44
Tabelle 3-9: Inzidenz (Fallzahlen) Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland: 2014-2018.....	48
Tabelle 3-10: Schätzung der Inzidenz für die nächsten 5 Jahre: 2022-2026 .....	49
Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland: 2014-2018 .....	49
Tabelle 3-12: Schätzung der Prävalenz für die nächsten 5 Jahre: 2022-2026 .....	50
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	50
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	53
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	73
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	79
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	81
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	81
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	83

Tabelle 3-23: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen .....	94
Tabelle 3-24: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität .....	95
Tabelle 3-25: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht-hämatologische Toxizität .....	96
Tabelle 3-26: Tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans (3).....	104
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	110

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999-2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022.....	31
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999-2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022, je 100.000 (alter Europastandard).....	32
Abbildung 3: Altersstandardisierte Brustkrebsneuerkrankungsrate nach UICC-Stadien für Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren in Deutschland (alte Europastandard-Bevölkerung) 2003-2013.....	33
Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017-2018 (je 100.000).....	33

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.
ANC	Gesamt-Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Counts)
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK)
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRCA1/2	Brustkrebs susceptibilitäts gen (Breast Cancer 1/2)
C <sub>max</sub>	Maximalkonzentration
CDK	Zyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent kinase)
CrCl	Kreatinin-Clearance
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogenreceptor)
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
EU	Europäische Union
EURD	EU Reference Dates
FB	Festbetrag
G1-Phase	Gap1-Phase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HPF	High Power Field
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
i.m.	Intramuskulär
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQR	Interquartilbereich
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KID	Krebs in Deutschland
Ki67	Antigen Ki-67 (Ki - Kiel)
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone)
LLN	Unterer Grenzwert (Lower Limit of Normal)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
mg	Milligramm
mi	Mikrometastasen
mm	Millimeter
mm <sup>3</sup>	Kubikmillimeter
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Anzahl Patienten
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Nicht erreicht
OCT1	Transporter für organische Kationen
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PgR	Progesteronrezeptor (Progesteronreceptor)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PPI	Protonenpumpeninhibitor
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic safety update reports)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
rw	Real-World
S-Phase	Synthese-Phase (DNA-Synthese Phase des Zellkerns)
SGB V	Sozialgesetzbuch fünf
sIPTW	Stabilized inverse probability treatment weighting
SULT	Sulfotransferase
tgl.	Täglich
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triplenegatives Mammakarzinom (Triple Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis (-Klassifikation)
TRM	Tumorregister München
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Palbociclib (IBRANCE®) ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anwendungsgebiet [AWG] A),
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (AWG B).

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem Luteinizing Hormon Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten kombiniert werden (1).

Das vorliegende Dossier umfasst die erneute Nutzenbewertung der Kombination Palbociclib + Aromatasehemmer (AWG A). Es werden in diesem AWG 2 Patientenpopulationen unterschieden:

- Patientenpopulation A1: Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie
- Patientenpopulation A2: Prä-/ perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie

Im vorliegenden Dossier zur Wiedereinreichung des AWG A wird gemäß Befristungsaufgabe (Befristung laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss [G-BA] bis zum 01. Juli 2022) die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie betrachtet, die mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer behandelt werden (Patientenpopulation A1) (2-4).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht im vorliegenden Dossier zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die Anwendung von Palbociclib bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Erstlinientherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) eine Monotherapie mit Letrozol heran.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Am 14. Oktober 2021 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2021-B-270) mit dem G-BA statt, in dessen Rahmen legte dieser die zVT für die initiale endokrine Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wie folgt fest (5):

- Anastrozol  
oder
- Letrozol  
oder
- Fulvestrant  
oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind,  
oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer  
(Anastrozol oder Letrozol)  
oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer  
(Anastrozol oder Letrozol)  
oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant  
oder
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant  
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Gemäß aktuell gültigen nationalen wie internationalen Leitlinien ist eine initiale endokrine Therapie mit Aromatasehemmern die Therapie der Wahl und Behandlungsstandard für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium (6-11). Innerhalb dieser Optionen konnte die Überlegenheit des nicht-steroidalen Aromatasehemmers Letrozol (12, 13) sowie die Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit des nicht-steroidalen Aromatasehemmers Anastrozol (13, 14) hinsichtlich der objektiven Ansprechrate in Erst-, Zweit- und Folgelinien gegenüber Tamoxifen durch klinische Studien nachgewiesen werden (15). Daher stellen Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen aktuell auch in dieser Behandlungssituation die erste Empfehlung dar (8, 10). Weiterhin ist Fulvestrant eine mögliche zVT im vorliegenden AWG; gemäß Fachinformation ist Fulvestrant zugelassen für postmenopausale Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter

Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie (16). Fulvestrant kann somit bei postmenopausalen Frauen sowohl als initiale endokrine Therapie als auch als Folgetherapie angewendet werden (10). Ebenso im AWG zugelassene Behandlungsoptionen für die initiale Therapie postmenopausaler Patientinnen sind die Zyklin-abhängigen Kinasen 4 und 6 (CDK4/6)-Inhibitoren Ribociclib (17), Abemaciclib (18) und Palbociclib (1), jeweils in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant. Nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse werden die 3 CDK4/6-Inhibitoren sowohl in der S3-Leitlinie als auch von den medizinischen Fachgesellschaften gleichermaßen empfohlen (5).

Gemäß der kürzlich aktualisierten S3-Leitlinie wird empfohlen, die endokrin-basierte Therapie bei postmenopausalen Frauen mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchzuführen (10). Die Therapieempfehlung gilt sowohl für die initiale endokrine Therapie als auch nach bereits erfolgter endokriner Therapie unter der Voraussetzung, dass die Patientin vorher noch nicht mit einem CDK4/6-Inhibitor therapiert wurde (5). Neben den Empfehlungen der S3-Leitlinie, die initiale endokrine Therapie in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor als Behandlungsstandard postmenopausaler Patientinnen anzusehen, führen auch die medizinischen Fachgesellschaften in ihrer schriftlichen Äußerung aus, dass die Kombination einer endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor den Behandlungsstandard bei postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie darstellt (5).

Der pU folgt dem Vorgehen des G-BA sowie den Empfehlungen der Leitlinien und zieht im vorliegenden Dossier zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden AWG, die Anwendung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, als zVT eine Monotherapie mit Letrozol heran.

*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 im Abschnitt 3.1 beruhen auf den Fachinformationen zu Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib und Fulvestrant sowie der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 14. Oktober 2021 (1, 5, 17-19). Als weitere Quellen dienen die indikationsrelevanten Leitlinien und Empfehlungen sowie die bei einer nicht-systematischen Literaturrecherche identifizierte Fachliteratur.

### 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 18. Mai 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: 24.01.2022]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib. 20. September 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3479/2018-09-20\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib-Verlaengerung-Befristung\\_D-264\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3479/2018-09-20_AM-RL-XII_Palbociclib-Verlaengerung-Befristung_D-264_BAnz.pdf). [Zugriff am: 24.01.2022]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Palbociclib (Mammakarzinom). 15. Oktober 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4499/2020-10-15\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264-BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4499/2020-10-15_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264-BAnz.pdf). [Zugriff am: 24.01.2022]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-270. 2021.

6. Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Breast cancer in women: diagnosis, treatment and follow-up – Synthesis. 2013.
7. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André 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;31(12):1623-49.
8. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Mammakarzinom der Frau. 2018.
9. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/AGO\\_2022D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf). [Zugriff am: 01.04.2022]
10. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-045OLk, Kurzversion 4.3 - Juni 2021. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLk\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2021-07\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf). [Zugriff am: 07.04.2022]
11. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(4):452-78.
12. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pe´rez-Carri´o´n R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2101-9.
13. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
14. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
15. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:4883-90.
16. AstraZeneca AB. Fachinformation Faslodex<sup>®</sup> (Fulvestrant) 250 mg Injektionslösung. Stand: April 2020.
17. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali<sup>®</sup> (Ribociclib) 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2021.
18. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenio<sup>®</sup> (Abemaciclib) 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2022.

19. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Nolvadex<sup>®</sup> (Tamoxifen) 20 mg Filmtabletten.  
Stand der Information: Juli 2021.

## 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.*

Brustkrebs (Mammakarzinom) ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse und tritt nahezu ausschließlich bei Frauen auf; in seltenen Fällen sind auch Männer betroffen (etwa 1 % aller Neuerkrankungen) (1). In den meisten Fällen geht die Tumorbildung von den Milchdrüsen oder den Milchgängen der Brustdrüse aus. Mit zuletzt ca. 69.900 und für das Jahr 2022 66.800 prognostizierten Neuerkrankungen ist Brustkrebs (Weltgesundheitsorganisation [WHO]-Klassifikation Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD10] C50) die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland, wobei noch etwa 6.000 Tumore in situ (duktales Karzinom in situ) hinzukommen (2). Weltweit wurden im Jahr 2020 schätzungsweise 2,26 Millionen Fälle diagnostiziert (3). Das Lebenszeitrisiko einer Frau an Brustkrebs zu erkranken beträgt nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) in Deutschland 12,4 % (1) und in den USA 13 % (4), d. h. jede 8. Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (1, 4). Für ein im Jahr 2008 in Deutschland geborenes Mädchen liegt die Lebenszeitwahrscheinlichkeit am Mammakarzinom zu erkranken bei 9 % (5).

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist weitgehend unbekannt, wobei davon auszugehen ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen („multi-step-Karzinogenese“) handelt. Rund 30 % der Frauen mit Mammakarzinom weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf, bei 25 % dieser Frauen kann eine Keimbahnmutation in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogene, Brustkrebssuszeptibilitätsgen 1/2 (BRCA1 oder BRCA2), nachgewiesen werden (6).

Eine Loss-of-Function-Mutation oder Deletion des BRCA1 oder BRCA2-Gens erhöht das allgemeine Lebenszeitrisiko eines Mammakarzinoms von 12,4 % auf 72 % bei Vorliegen einer BRCA1-Mutation und auf 69 % bei Vorliegen einer BRCA2-Mutation (1, 7, 8). Weiterhin erkranken die Betroffenen rund 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko (6). Die Mehrheit der Mammakarzinome entsteht jedoch spontan durch somatische Mutation (9).

## **Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind noch nicht vollständig geklärt, jedoch existiert eine Reihe von Faktoren, deren Bedeutung umfangreich erforscht wurde (10).

### ***Nicht-modifizierbare Risikofaktoren***

- Lebensalter: Das Erkrankungsrisiko steigt ab dem 4. Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 bis 65 Jahren, jedoch ist eine von 6 betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre alt (1, 11).
- Familiäre Belastung für Brustkrebs: Bei 25 % der familiär vorbelasteten Frauen kann eine Keimbahnmutation in einem der bekannten prädisponierenden Hochrisikogene BRCA1 oder BRCA2 nachgewiesen werden (6).
- Hohe mammographische Parenchymdichte: Diese erhöht das Risiko für ein Mammakarzinom um das Fünffache (1, 12, 13).
- Bestimmte gutartige Brustveränderungen oder eine vorausgegangene Brustkrebs-erkrankung (1)

### ***Reproduktive und hormonelle Faktoren***

- Geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit (1, 10)
- Höheres Alter bei der ersten Geburt (> 30 Jahre) (1, 10), hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens (frühe Menarche, späte Menopause) (14)
- Kein oder nur kurzes Stillen (1, 14)
- Situationen mit hormonellem Ungleichgewicht bzw. Hormontherapie (hormonelle Kontrazeption, Hormonersatztherapie) (1)

### ***Lebensstilfaktoren***

- Übergewicht/ Adipositas sowie kalorienreiche Ernährung mit hohem Anteil an gesättigten Fetten (1, 10, 15)
- Körperliche Inaktivität/ Bewegungsmangel (10)
- Vitamin-D-Mangel (16)
- Lebensweise: Rauchen, Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität, Schlafmangel (10, 15, 17, 18)
- Umweltfaktoren, z. B. Exposition zu ionisierender Strahlung insbesondere im frühen Lebensalter (z. B. Morbus Hodgkin im Kindesalter) (10, 15)

### ***Diagnose und klinisches Bild***

Ein Mammakarzinom verursacht im Frühstadium normalerweise keinerlei Schmerzen oder sonstige typische Beschwerden. Aus diesem Grund sind regelmäßige Früherkennungsuntersuchungen im Rahmen des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms wichtig. Diese erfolgen als ärztliche Tastuntersuchung ab dem 30. Lebensjahr oder im Rahmen

des Mammographie-Screenings. In Deutschland wurde im Jahr 2005 ein Screening-Programm eingeführt, welches für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren bestimmt ist. Bei Auffälligkeiten erfolgt eine Abklärung durch weitere Untersuchungen, wie Ultraschalluntersuchungen, gezielte Mammographien (Zielaufnahmen), Kernspintomographie oder Biopsien (Stanz- oder Vakuumbiopsien) (6). Das klinische Bild des Brustkrebses wird durch die lokale Symptomatik der betroffenen Brust bestimmt, welche jedoch meist erst in späteren Stadien auftritt. Im Vordergrund stehen lokale Symptome der Brust, wie Änderungen der Brustgröße oder Auftreten von Schwellungen, tastbare Knoten, Hautirritationen oder Lymphödem der Haut (Orangenhaut), Schmerzen in der Brust oder der Mamille, Retraktion (Plateau-Phänomen) oder Sekretion aus der Mamille oder axilläre Lymphadenopathie (5, 10). In fortgeschrittenen Stadien kommen unspezifische Allgemeinsymptome wie Gewichtsverlust, Leistungsminderung und Müdigkeit hinzu. Fernmetastasen treten häufig in den Knochen (30 %-60 %), in der Lunge (21 %-32 %) und der Leber (15 %-32 %) auf (19, 20). Die beschriebene Häufigkeit von zerebralen Metastasen variiert je nach Quelle zwischen 4 %-10 % und 15 %-20 % (6, 19, 20). Zu den Metastasen-assoziierten Symptomen gehören, in Abhängigkeit der Lokalisation, Knochenschmerzen oder pathologische Frakturen (ossäre Metastasen), Husten und Dyspnoe (pulmonale Metastasen), Ikterus und Leberinsuffizienz (hepatische Metastasen) oder neurologische Symptome (zerebrale Metastasen) (5).

## **Klassifikation**

### ***Anatomische Klassifikation***

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

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

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation (American Joint Committee on Cancer, 2017 (21))

T-Stadium		N-Stadium		M-Stadium	
TX	Primärtumor kann nicht bewertet werden	NX	Regionärer Lymphknoten kann nicht bewertet werden (z. B. im Vorfeld entfernt)	-	-
T0	Kein Primärtumor nachweisbar	N0	Keine regionären Lymphknoten befallen	M0	Kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen
Tis	Carcinoma in situ, nicht invasiv	N1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Level I, II Lymphknoten	-	-
T1mi	Mikroinvasion $\leq 1$ mm	N2	Metastasen in klinisch fixierten oder zusammenhängenden ipsilateralen axillären Level I, II Lymphknoten oder in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Mammaria interna in Abwesenheit von axillären Lymphknotenmetastasen	cM0(i+)	Kein Anhaltspunkt für Fernmetastasen bei Vorliegen von Tumorzellen/-resten $\leq 0,2$ mm im Blut, Knochenmark oder Lymphknotengewebe, Patient ohne Symptomatik oder Zeichen für Metastasen
T1	Tumor $\leq 20$ mm	N3	Metastasen in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III, axillär) mit oder ohne axilläre Level I, II Lymphknotenbeteiligung oder Metastasen in ipsilateralen Mammaria interna Lymphknoten mit axillären Level I, II Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Metastasen in axillären Lymphknoten oder Lymphknoten entlang der Mammaria interna	M1	Fernmetastasen klinisch und radiologisch nachweisbar
T2	Tumor $> 20$ mm bis $\leq 50$ mm	-		-	
T3	Tumor $> 50$ mm	-		-	
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut. Einschließlich entzündlicher Brustkrebs	-		-	
T: Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors; N: Lymphknotenbefall; M: Metastasen; mi: Mikro-metastasen; mm: Millimeter					

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

Tabelle 3-2: Stadiengruppierung des Mammakarzinoms nach UICC (6)

<b>Stadium</b>	<b>T-Stadium</b>	<b>N-Stadium</b>	<b>M-Stadium</b>
0	Tis	N0	M0
IA	T1 (inkl. T1mi)	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 (inkl. T1mi)	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T4	N0-2	M0
IIIC	alle T	N3	M0
IV	alle T	alle N	M1
T: Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors; N: Lymphknotenbefall; M: Metastasen; mi: Mikrometastasen; UICC: Union internationale contre le cancer			

### ***Histopathologisches Grading***

Das histopathologische Grading stellt einen weiteren wichtigen Prognosefaktor dar und gibt Auskunft über das Ausmaß der Veränderung der Tumorzelle im Vergleich zur Ursprungszelle (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinoms (6, 22)

Merkmale	Kriterien	Scorewerte	
Tubulusausbildung	> 75 %	1	
	10-75 %	2	
	< 10 %	3	
Kernpolymorphie	gering	1	
	mittelgradig	2	
	stark	3	
Mitoserate <sup>a</sup>	0-5/10 HPF	1	
	6-11/10 HPF	2	
	> 12/10 HPF	3	
Summenscore		3-9	
Summenscore	Malignitätsgrad	G-Gruppe	Definition
3,4,5	gering	G1	gut differenziert
6,7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8,9	hoch	G3	schlecht differenziert
<p>a: Berücksichtigung der individuellen Gesichtsfeldgröße für die Zuordnung der Scorewerte entsprechend Elston und Ellis (22). Die hier angegebenen Kriterien gelten für einen Gesichtsfelddurchmesser von 0,45 mm entsprechend einem einfachen Lichtmikroskop mit Sehfeldzahl 18 ohne Großfeldtubus.</p> <p>HPF: High Power Field; mm: Millimeter</p>			

### ***Molekulare Subtypen***

Seit den grundlegenden Arbeiten von Perou und Sorlie vor gut 20 Jahren (23, 24) wird das Mammakarzinom in 4 therapierelevante Subtypen eingeteilt: Luminal A und B, HER2-enriched und Basal-like. Da Genexpressionsmuster noch nicht im klinischen Alltag bestimmt werden, erfolgt die Übertragung der Eigenschaften der Immunhistochemie auf die biologischen Subtypen. So wird ein HR-positives, HER2-negatives Mammakarzinom mit niedriger Proliferation als Luminal A-like Subtyp bezeichnet (siehe Tabelle 3-4). Der Nachweis des Rezeptorstatus von Östrogenrezeptoren (ER) und Progesteronrezeptoren (PgR) auf den Tumorzellen sowie der Nachweis einer Überexpression des HER2-Rezeptors spielen somit sowohl für die Therapieplanung als auch für die Prognose-Einstufung eine wichtige Rolle (25).

Tabelle 3-4: Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms und Definition von Surrogatparametern (5, 26)

Molekularer Subtyp	Subgruppe	Definition
Luminal A	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER- und PgR-positiv</li> <li>• HER2-negativ</li> <li>• Ki67 niedrig</li> </ul>
Luminal B	HER2-negativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER-positiv und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• PgR-negativ</li> <li>• Ki67 hoch</li> </ul> </li> </ul>
	HER2-positiv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER-positiv</li> <li>• HER2 überexprimiert oder amplifiziert</li> <li>• Ki67 niedrig oder hoch</li> </ul>
Basal-like <sup>1</sup>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ER- und PgR-negativ</li> <li>• HER2-negativ</li> </ul>
HER2-enriched	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2 überexprimiert oder amplifiziert</li> <li>• ER- und PgR-negativ</li> </ul>
<sup>1</sup> Weitgehende Überlappung mit dem triplenegativen Karzinom ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; Ki67: Antigen Ki-67 (Ki – Kiel); PgR: Progesteronrezeptor		

### Prognostische und prädiktive Faktoren

Die folgenden Faktoren beeinflussen die Prognose der Patientinnen (6, 27, 28).

- Histopathologisches Grading
- Molekulare Subtypen anhand des HR-Status, des HER2-Status und von Proliferationsfaktoren (Ki67, Mitoserate)
- Tumorgöße und Lymphknotenstatus
- Alter, Body-Mass-Index
- Lymph- und/ oder Blutgefäßinvasion
- Krankheitsfreies Intervall zwischen (neo-) adjuvanter Therapie und Progress
- Tumormasse des Rezidivs
- Ausgangstumorstadium
- Zeitraum der Metastasierung

Gerade die sogenannten intrinsischen Subtypen der Tumorzellen, HER2 sowie die Hormonrezeptoren für Östrogen und Progesteron sind neben der Abschätzung der Prognose für die Therapiewahl entscheidend (siehe auch Tabelle 3-4).

Laut einem Bericht der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Task Force (29) sind die meisten Mammakarzinome ER-positiv (76,3 %). Die meisten ER-positiven Mammakarzinome sind zudem auch PgR-positiv (siehe Tabelle 3-5): So haben bei 83 % der Patientinnen (N = 118.349) die ER-positiven Mammakarzinome auch einen positiven PgR-Status. Insgesamt zeigen nur etwa 23 % der Mammakarzinome einen negativen ER-Status (N = 36.826 von insgesamt N = 155.175) und davon sind wiederum nur 13 % ER-negativ/PgR-positiv (N = 4.896) (29). Der Status des Hormonrezeptors ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine adjuvante endokrine Therapie: Rezeptor-negative Tumoren werden als endokrin nicht ansprechbar angesehen (25).

Tabelle 3-5: Verteilung nach HR-Status, modifiziert nach (29)

Gesamt	ER+/ PgR+	ER+/ PgR-	ER-/ PgR+	ER-/ PgR-
N = 155.175	N = 98.463	N = 19.886	N = 4.896	N = 31.930
100 %	63,5 %	12,8 %	3,2 %	20,6 %
ER: Östrogenrezeptor; HR: Hormonrezeptor; N: Anzahl an Patienten; PgR: Progesteronrezeptor				

### Molekulare Subtypen des Mammakarzinoms

Der Anteil der Brustkrebs-Patientinnen mit einer Überexpression des HER2/ neu-Rezeptors (HER2+) liegt bei etwa 15 bis 20 % (5, 30, 31). Der HR-positiv, HER2-negative Subtyp ist der häufigste Subtyp mit einem Anteil von 66 bis 77 % der Patientinnen (32-34). Karzinome der luminalen Subtypen (HR-positiv) zeigen die höchste mediane Überlebenszeit bei Fernmetastasierung (Luminal A: 2,2 Jahre, Luminal B: 1,6 Jahre und die beste 10-Jahres-Überlebensrate (Luminal A: 70 %, Luminal B: 54 %) (33). Etwa 15 % bis 20 % der Mammakarzinome sind triplenegativ (TNBC), das heißt, es kann keine therapierelevante Expression von ER, PgR und HER2 nachgewiesen werden (35, 36). Die therapeutischen Möglichkeiten sind hier limitiert; zudem sind die aggressiven Tumore häufig schlecht differenziert und weisen ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung auf (35, 36). Triplenegative Tumore weisen die ungünstigste Prognose auf, mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr in der metastasierten Situation (35-37).

Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem Wechsel des HR- oder HER2-Status kommen bzw. können die Metastasen andere Eigenschaften als die Primärerkrankung haben (38-40). Gemäß 2 retrospektiven Studien (205 Frauen an 20 Instituten in England und 255 Patientinnen am Europäischen Institut für Onkologie in Italien) führte dies bei 12,1 bis 17,5 % der Patientinnen zu einer Änderung des Behandlungsplans (40, 41). Eine weitere retrospektive Studie analysierte Patientenakten von 185 Mammakarzinom-Patientinnen aus den Jahren 1999 bis 2019 hinsichtlich einer Diskordanz im Hormonrezeptorstatus des Primarius und Metastasen: ungefähr 18,7 % der Patienten zeigten eine Diskordanz im ER-Status, ca. 30,6 % im PgR-Status

und rund 16,1 % im HER2-Status (42). Eine Diskordanz im ER-Status zwischen Primarius und Metastasen war mit einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert (42). Dieser Einfluss eines HR- oder HER2-Status auf die Prognose und damit ggf. einhergehenden aggressiveren Therapieentscheidungen wurde bereits in vorangegangenen Studien beschrieben (40, 43, 44). Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollte „wie bei der Primärdiagnostik eines Mammakarzinoms, vor Festlegung der Therapie auch beim Rezidiv die histologische Sicherung – sofern technisch durchführbar mittels perkutaner minimalinvasiver Biopsieverfahren – angestrebt werden“ (6). Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und den Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO) wider (28, 45). Nur dieses Vorgehen ermöglicht eine individualisierte und zielgerichtete Therapie in der metastasierten Situation.

Unter dem Begriff „lokal fortgeschritten oder metastasiert“, entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet werden Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung zusammengefasst. Das heißt, mit einem nicht-operablen, mit kurativer Intention respektablen, oder durch Strahlentherapie behandelbaren Primärtumor oder Rezidiv (Stadium IIIC bzw. IV).

### **Häufigkeit und Prognose des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms**

Insgesamt erkranken in Deutschland jährlich rund 66.800 Frauen an Brustkrebs (Prognose des RKI für 2022) (1). Wird der Tumor rechtzeitig erkannt und gemäß den Leitlinienempfehlungen richtig behandelt, sind viele der Brustkrebsfälle dank der in den letzten Jahren verbesserten Therapiemöglichkeiten heilbar. Viele Patientinnen werden heute durch flächendeckende Programme mit verbesserten Methoden zur Frühdiagnostik in einem frühen Stadium der Erkrankung diagnostiziert und bleiben nach kurativer Therapie des primären Mammakarzinoms mit einer mehrjährigen adjuvanten endokrinen Therapie rezidivfrei (6). Anders als bei vielen anderen Krebstypen muss beim Mammakarzinom nach der (neo-) adjuvanten Therapie der Primärerkrankung auch nach längerer Zeit noch mit dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Metastasen gerechnet werden. Eine Analyse des Tumorregisters München (TRM) aus den Jahren 1978 bis 2003, und damit vor Markteinführung der CDK4/6-Inhibitoren, zeigt, dass von insgesamt 33.771 M0-Patientinnen, die in den Jahren 1978 bis 2003 mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose 5.490 (16 %) Metastasen entwickelten (46). Nach Angaben des TRM hatten Patientinnen, die im Zeitraum 1995-2003 mit einem M0-Mammakarzinom diagnostiziert wurden, ein geringeres Risiko eine Metastasierung zu entwickeln als Patientinnen, die im Zeitraum 1978-1984 diagnostiziert wurden; so traten innerhalb von 5 Jahren bei 10 % der Patientinnen, die zwischen 1995-2003 mit einem Mammakarzinom diagnostiziert worden waren, Metastasen auf, bei Patientinnen, die zwischen 1978-1984 diagnostiziert worden waren, waren es 16 % der Patientinnen. Waren Metastasen entstanden, gab es in diesen beiden Kohorten jedoch keinen Unterschied im Risiko, auch an diesen zu versterben (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall [KI]; p-Wert: 1,08 [0,93; 1,26]; p = 0,3). Des Weiteren wurden weniger Knochenmetastasen und mehr Metastasen

in der Leber bzw. im Zentralnervensystem (ZNS) beobachtet. Dies könnte laut der Autoren am verstärkten Einsatz von adjuvanten systemischen Therapien liegen, die bei Leber- und ZNS-Metastasen weniger Wirkung zeigten als bei Knochenmetastasen (46). Der verstärkte Einsatz adjuvanter Therapien könnte auch zur allgemeinen Verhinderung von Metastasen bei Brustkrebs und zur Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit beitragen (46).

Gemäß aktuellen Daten des TRM beträgt die Metastasierungsrate – bezogen auf den Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnose – 11,0 %. Nach 10 Jahren entwickeln 16,6 % und nach 15 Jahren 19,4 % der Patientinnen Metastasen (47). Die Rate der Metastasierung unterscheidet sich zwischen den verschiedenen intrinsischen Subtypen. Demnach wurde von allen Patientinnen mit Luminal A-Tumoren nach 5 Jahren lediglich bei 2 % ein Lokalrezidiv, bzw. eine Fernmetastase diagnostiziert, dagegen hatten 10 % der HER2-positiven (non-Luminal) Patientinnen und 13 % der triplenegativen Patientinnen ein Lokalrezidiv und 10 % bzw. 14 % eine Fernmetastase (48).

In den meisten Industrieländern liegt aufgrund der intensivierten Früherkennung und Aufklärung sowie der verbesserten Screening-Methoden der Anteil von Brustkrebsfällen, die bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufweisen, derzeit bei 5 bis 10 % (1, 49). Die Prognose des metastasierten Brustkrebses ist im Vergleich zu frühen Stadien schlecht. Das mediane Überleben nach Diagnose eines fortgeschrittenen/ metastasierten Mammakarzinoms liegt gemäß internationalen Daten bei ungefähr 3 Jahren, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt ca. 25 % (45). Hierbei ist die Dauer wesentlich von der Art der Metastasierung und der Tumorbiologie abhängig (50, 51). In Deutschland sterben pro Jahr rund 18.000 Frauen an metastasiertem Brustkrebs (1, 51). In Deutschland beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Angaben des TRM ab erster Progression 54,5 % bei einem Lokalrezidiv, 36,1 % bei einem Lymphknotenrezidiv und 22,0 % bei Metastasierung (beobachtetes Überleben von 14.330 Patienten [Frauen] mit Mammakarzinom im Zeitraum 1998 bis 2020) (47). Insgesamt liegt in Deutschland die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Patientinnen mit einem metastasierten Brustkrebs (pT\_N\_M1) bei 28,3 % und die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 13,7 % (relatives Überleben von Patientinnen mit Mammakarzinom mit pT\_N\_M1 im Zeitraum 1998-2020, N = 56.209) (47). Die Dauer der Krankheitskontrolle unter einer endokrinen Erstlinienmonotherapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium beträgt ca. 9 bis 15 Monate und verkürzt sich in folgenden Therapielinien weiter (52-60).

### **Therapieziele beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom**

Bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ist trotz verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung unwahrscheinlich oder nur in Einzelfällen zu erreichen. Die Behandlungsziele in der metastasierten Situation sind wie folgt: Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Krankheitskontrolle, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der Symptom-/ Schmerzlinderung, Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität im Alltag, Stabilisierung des Gesundheitszustandes und Reduktion unerwünschter Therapie-assoziiertes Nebenwirkungen (5, 6, 10, 28, 45, 61-63). Das

primäre Therapieziel der individualisierten Behandlung sollte die langfristige Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität und maximale Symptomkontrolle sein (5, 61, 63). Therapieentscheidungen bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen sind das Ergebnis einer mitunter schwierigen Nutzen-Risiko-Abwägung und müssen das Alter und die häufig auftretenden Begleiterkrankungen ebenfalls berücksichtigen. Komorbiditäten treten bei 44 % der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom auf, 28 % davon sind kardialer Genese (64). Weitere supportive Therapiestrategien, wie adäquate Analgesie, medikamentöse Linderung depressiver Gemütszustände und psychoonkologische/ psychosoziale Beratungen sollen die Patientin in ihrer aktuellen Situation bestmöglich unterstützen und Begleitsymptome lindern (65). Eine Krankheitsprogression hat nicht nur vielschichtige Einflüsse auf die Lebensqualität der Patientinnen, sondern geht vor allem auch mit einer Umstellung des Therapieregimes, häufig auf aggressivere Strategien, wie die zytotoxische Chemotherapie und damit einhergehende Nebenwirkungen und ggf. assoziierte stationäre Aufenthalte einher (65). Eine wesentliche Aufgabe der klinischen Forschung ist es daher, wirksame und verträgliche (Kombinations-) Therapien zu entwickeln, die auch das Auftreten einer möglichen Resistenz bei endokriner Therapie (primäre bzw. sekundäre Resistenz) verhindern bzw. möglichst lange verzögern können (54, 61, 63, 66).

### **Derzeitige Behandlungsstandards**

Galt bislang die endokrine Monotherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als alleiniger Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms, so hat sich die endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als weitere Behandlungsoption etabliert (5, 6, 45, 67, 68). Die Neuerung der empfohlenen Standardtherapie reflektiert sich auch in den nationalen und internationalen Leitlinien: Nach aktuellen Empfehlungen der AGO ist neben der endokrinen Monotherapie (Empfehlungsgrad +) die endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor und einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant (Empfehlungsgrad ++) für die Erstlinientherapie des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebses genannt. Bei prämenopausalen Patientinnen sollte zusätzlich eine ovarielle Suppression erfolgen (28).

In der aktuellen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wird eine Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit einem CDK4/6-Inhibitor als Therapiealternative zur endokrinen Monotherapie in der Erstlinie aufgeführt. Dies beruht auf der signifikanten und relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie (6).

Bei Ansprechen auf die endokrine (Kombinations-)Therapie wird diese bis zur Progression beibehalten. Sofern in der Erstlinie kein CDK4/6-Inhibitor zum Einsatz gekommen ist, kann dieser nach der neuen S3-Leitlinie in der Zweit- und Folgelinie nach Progression in weiteren endokrin-basierten Therapien eingesetzt werden (6). Nach endokriner Vortherapie mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer sowie CDK4/6-Inhibitoren kann eine Folgetherapie mit dem steroidalen Aromatasehemmer Exemestan und dem Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitor Everolimus durchgeführt werden (6). Erst nach Ausschöpfen aller

endokrinen Behandlungsmaßnahmen, Nicht-Ansprechen oder hohem Remissionsdruck, beispielsweise bei viszeraler Krise (z. B. drohendem Leberversagen auf Grund von ausgedehnter hepatischer Metastasierung), sollte eine zytostatische Therapie erfolgen (6).

Der Stellenwert der endokrinen Therapie als Behandlungsstandard unabhängig vom Metastasierungsort wird in internationalen Leitlinien auch für HR-positive, HER2-negative Patientinnen mit viszeralen Metastasen betont (45). Es konnte gezeigt werden, dass eine endokrine Therapie unabhängig von einer viszeralen Metastasierung eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist, vorausgesetzt, dass kein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild vorliegt (69).

Die Zielpopulation von Palbociclib umfasst Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und ist in 2 AWG aufgeteilt (vgl. Abschnitt 3.1).

Das vorliegende Modul 3A bezieht sich auf die Anwendung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie (Patientenpopulation A1).

### **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.*

Die Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom stellt eine große Herausforderung mit entsprechend hohem medizinischen Bedarf dar (45). Ziele einer effektiven Behandlung im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium umfassen u. a. den Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität, maximale Symptomkontrolle, die Verhinderung schwerer Komplikationen, eine Verlängerung der Krankheitskontrolle und, wenn möglich, auch eine Verlängerung der Lebenszeit (5, 9, 13, 45, 70).

Durch Erfolge in der adjuvanten Behandlung konnte die Überlebenszeit von Patientinnen mit Mammakarzinom verlängert und die Rate an Metastasierungen gesenkt werden (46). Damit verbunden fand allerdings über die Zeit eine negative Selektion von Patientencharakteristika statt, d. h. dass die Patientinnen, die unter den verbesserten Therapiebedingungen noch Metastasen ausbilden, überwiegend diejenigen sind, die bereits zur Erstdiagnose das ungünstigere Risikoprofil aufwiesen (71).

Zudem hat laut Auswertungen des TRM eine Verschiebung in der Art der Metastasierung stattgefunden: Insbesondere „leichtere“ Fälle von Metastasierung und Knochenmetastasen, werden durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, sodass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Leber- und Hirnmetastasen stattfindet (46).

Lange Zeit zählte die endokrine Monotherapie für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als alleiniger Standard in der Erstlinientherapie. Erst während der letzten Jahre hat sich die endokrine Kombinationstherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor als weitere Behandlungsoption etabliert (5, 6, 45, 67, 68). Der Einsatz von Chemotherapeutika mit der damit verbundenen Toxizität erscheint erst nachdem alle endokrinen Therapieoptionen ausgeschöpft sind sowie in Situationen, die eine rasche Remission erfordern, gerechtfertigt (6, 45, 72). Eine Chemotherapie geht oftmals mit einer kurz- und langfristig verminderten Lebensqualität sowie starken Nebenwirkungen einher (28, 73, 74) und ist häufig mit Angst vor einer Therapie verbunden (75). Ein Nachteil der endokrinen Therapie ist jedoch das häufige Auftreten von Resistenzen. Bis zu 50 % der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom sprechen initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre [de novo Resistenzen]) oder entwickeln im Behandlungsverlauf eine sekundäre Resistenz (76-82). Beide Formen der Resistenz stellen nach wie vor eine erhebliche klinische Herausforderung mit hohem medizinischem Bedarf dar. Eine primäre oder de novo Resistenz liegt vor, wenn ein Rückfall während der ersten beiden Jahre einer adjuvanten endokrinen Therapie auftritt oder ein Progress während der ersten 6 Monate einer endokrinen Erstlinientherapie im metastasierten Stadium stattfindet (45). Bei einer sekundären Resistenz tritt ein Progress oder Rezidiv nach Ablauf der ersten beiden Jahre innerhalb der adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb der ersten 12 Monate nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie auf oder es erfolgt ein Progress mindestens 6 Monate nach Beginn einer endokrinen Erstlinienbehandlung im metastasierten Stadium (45).

Resistenzen gegenüber den endokrinen Therapien entstehen durch zelluläre Ausweichmechanismen, welche die medikamentöse Blockade des Östrogenrezeptor-Weges durch eine Aktivierung alternativer Signalwege umgehen. Häufig führt dies zu einer hohen Aktivität der CDK4/6, die das Fortschreiten des Zellzyklus am Übergang von der Gap (G)1- zur Synthese (S)-Phase regulieren. Für die Therapie des HR-positiven, HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms wurden daher nicht-endokrine Wirkstoffe entwickelt, die in Kombination mit einer endokrinen Therapie zusätzlich den Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-/ mTOR-Signalweg (z. B. Everolimus) oder eine Zellzyklusdysregulation auf der Ebene der erhöhten CDK4/6-Aktivität (z. B. Palbociclib) inhibieren (70, 83-85).

Palbociclib (PD0332991) ist ein zielgerichtetes small molecule und ein reversibler, oral applizierbarer, hoch selektiver CDK4/6-Inhibitor. Palbociclib verhindert die Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Synthese und Hyperproliferation der Tumorzellen durch eine Hemmung des Zellzyklus am Übergang von der G1- zur S-Phase, vorzugsweise in luminalen Brustkrebszellen (86, 87). Ein weiterer Wirkmechanismus, der durch Proteasom-Aktivierung

vermittelt wird, ist die Induktion eines Zustandes zellulärer Seneszenz (88). In präklinischen Studien konnten synergistische Effekte mit dem selektiven Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen gezeigt werden. Zusätzlich wurde festgestellt, dass Zellen mit Resistenzen gegen eine Antiöstrogen-Therapie sowohl auf Palbociclib alleine als auch auf die Kombinationstherapie ansprechen (86). Hier schließt Palbociclib eine therapeutische Lücke. Durch Kombination mit einer endokrinen Therapie werden Resistenzen verzögert und die Wirksamkeit im Vergleich zur endokrinen Therapie erhöht (89).

Das Potenzial und die Effektivität von Palbociclib in der metastasierten Situation wurden in den klinischen Studien PALOMA-1, -2, -3 und -4 bei Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom überprüft und bestätigt (90-101).

Palbociclib hat sich als erster Vertreter der CDK4/6-Inhibitorenklasse innerhalb der letzten 5 Jahre zu einer, durch Leitlinien empfohlenen, Therapieoption neben der endokrinen Monotherapie etabliert (5, 6, 28, 45). Die Klasse der CDK4/6-Inhibitoren führt in Kombination mit einer endokrinen Therapie zu einem verlängerten progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben, erhält bzw. verbessert die Lebensqualität der Patientinnen und kann auch im Falle einer endokrinen Resistenz eingesetzt werden (45).

### 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.*

Das Mammakarzinom wird nach der ICD-10, German Modification, als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, [Mamma]) codiert und erfasst (102).

Für Deutschland wurde eine kontinuierliche flächendeckende Datenerfassung von neu aufgetretenen Krebserkrankungen zwischen 1967 (Saarland) und 2009 (Baden-Württemberg) begonnen. Die Referenzregion setzt sich aktuell aus den Krebsregistern aus Bayern, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein zusammen. Mittlerweile erreichen der aktuellen Vollzähligkeitsschätzung des RKI zufolge unter den westlichen Bundesländern 8 Krebsregister einen Erfassungsgrad von über 95 %, 2 weitere Register liegen zwischen 90 % und 95 % (1). Alle epidemiologischen Krebsregister Deutschlands sowie die im RKI angesiedelte Dachdokumentation Krebs arbeiten in der

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zusammen und verfassen länderübergreifende Berichterstattungen, wie den in periodischer Abfolge publizierten Bericht „Krebs in Deutschland“ (KID) (1). Das RKI und das Deutsche Statistische Bundesamt (DESTATIS) sind gemeinsame Träger der Gesundheitsberichterstattung des Bundes und publizieren regelmäßig den Report „Gesundheit in Deutschland“ (103).

Mit rund 69.900 Neuerkrankungen im Jahr 2018 ist der Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mehr als 6.000 in situ Tumore (1). Bezogen auf die häufigsten Tumorlokalisationen unter allen Krebssterbefällen in Deutschland ist Brustkrebs mit 17,7 % die häufigste Todesursache bei Frauen (1). Basierend auf den aktuellen Inzidenzraten erkrankt in Deutschland laut Aussage des RKI etwa eine von 8 Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs (1).

### Inzidenz und Mortalität im zeitlichen Verlauf

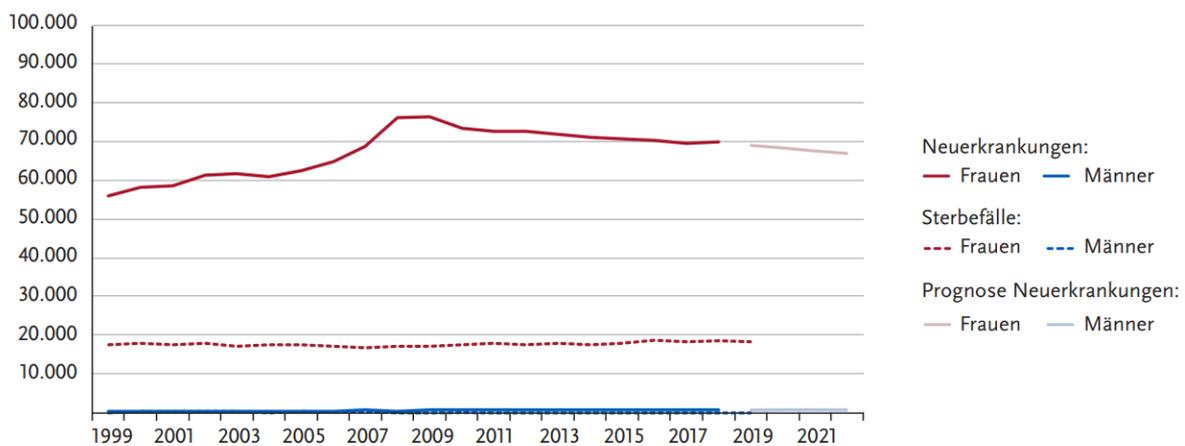


Abbildung 1: Absolute Zahl der Neuerkrankungen und Sterbefälle nach Geschlecht,

ICD-10 C50, Deutschland 1999-2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (1)

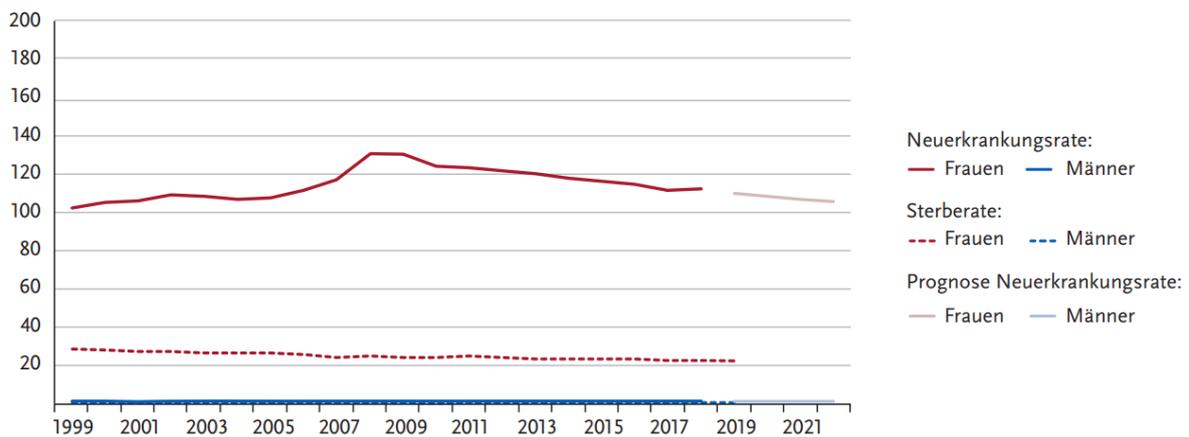


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 1999-2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022, je 100.000 (alter Europastandard)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (1)

Im Jahr 2003 wurde das nationale Gesundheitsziel „Brustkrebs: Mortalität vermindern, Lebensqualität erhöhen“ formuliert (104). Es soll dazu beitragen, dass die Potenziale zur Steigerung der Lebenserwartung und Lebensqualität bei Brustkrebserkrankungen besser ausgeschöpft werden. Im Zuge dessen wurde auf Beschluss des Bundestages zwischen 2005 und 2009 das Mammographie-Screening für Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland eingeführt. Nach Einführung des Mammographie-Screenings ab 2005 sind die registrierten Erkrankungsraten in Deutschland zunächst sprunghaft angestiegen, seit 2009 allerdings wieder rückläufig (1).

Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes konnten seit Einführung des Screenings vermehrt Tumore im Frühstadium entdeckt werden. Dagegen war die Rate der fortgeschrittenen Tumore (Stadium II bis IV nach UICC-Klassifikation) nach vorübergehendem Anstieg zuletzt deutlich rückläufig und ist 2011 erstmals leicht unter das Ausgangsniveau gesunken (103).

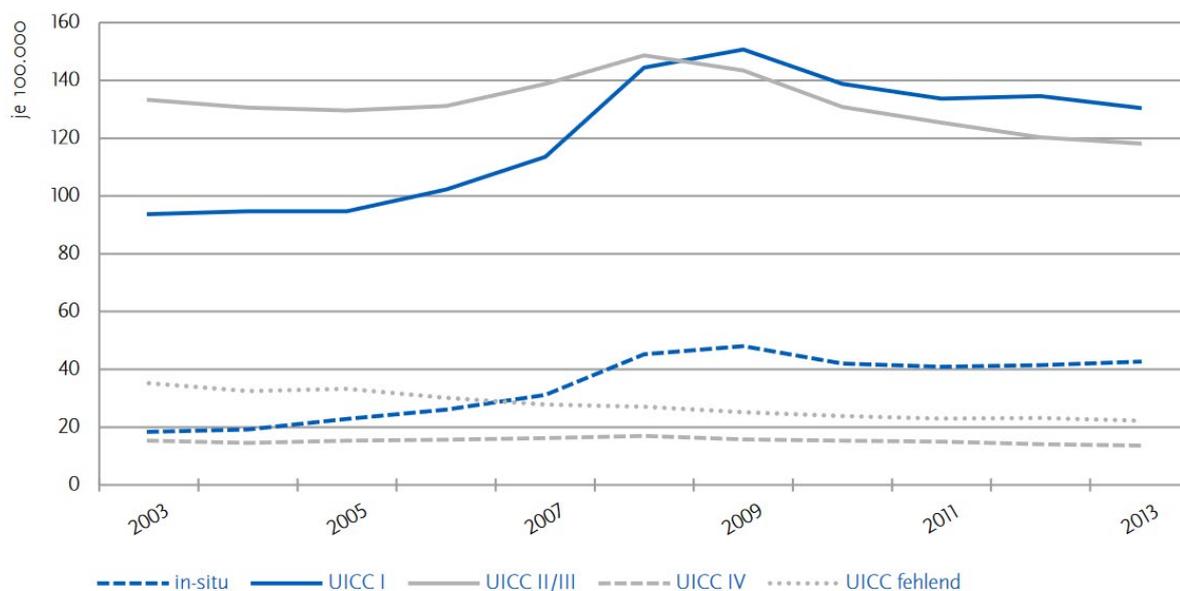


Abbildung 3: Altersstandardisierte Brustkrebsneuerkrankungsrate nach UICC-Stadien für Frauen zwischen 50 bis 69 Jahren in Deutschland (alte Europastandard-Bevölkerung) 2003-2013

UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Datenbasis: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI (105)

Das Risiko im Laufe der nächsten 10 Jahre zu erkranken, steigt ab dem 4 Lebensjahrzehnt mit zunehmendem Alter allmählich an. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 64 bis 65 Jahren, jedoch ist eine von 6 betroffenen Frauen bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre alt (1, 11).

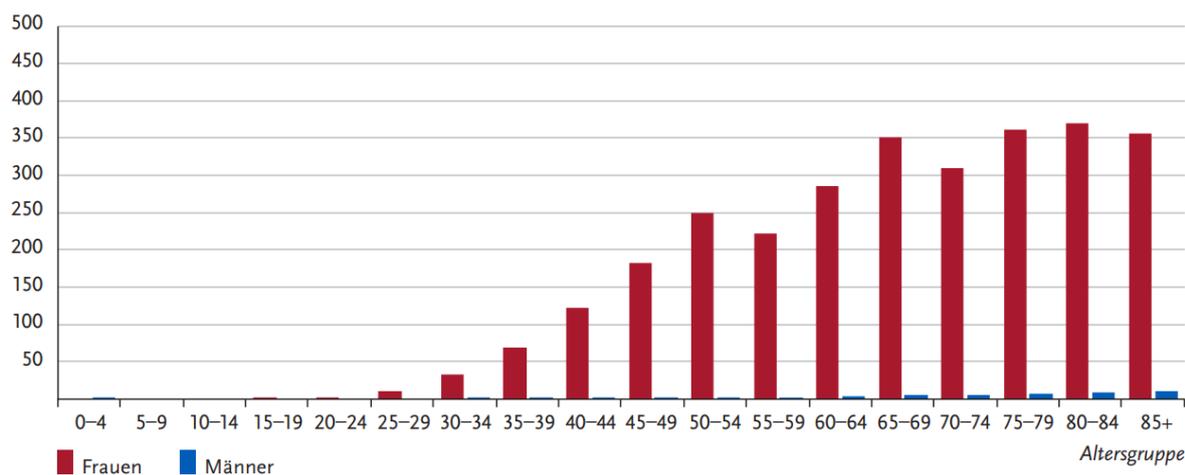


Abbildung 4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017-2018 (je 100.000)

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (1)

Durch Verbesserungen der Früherkennung und Fortschritte in der Therapie konnten zum einen die Überlebenschancen verbessert werden, zum anderen zeichnet sich ein Rückgang in der Erkrankungsrate an fortgeschrittenen Tumoren ab (1). Die altersstandardisierte Brustkrebs-Sterberate ist in Deutschland seit Ende der 1990er Jahre leicht rückläufig, siehe Abbildung 2 (1). Nach Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) liegt derzeit die Wahrscheinlichkeit, die ersten 5 Jahre nach einer Brustkrebsdiagnose zu überleben bei 88 % (relative 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen, 2017-2018) (1).

Seit der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren Ende 2016 stehen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs neben endokrinen Monotherapien, endokrine Kombinationstherapien mit Palbociclib, Abemaciclib und Ribociclib als weitere Therapieoption zur Verfügung (106-108). Mittlerweile hat die Wirkstoffklasse der CDK4/6-Inhibitoren in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses stark an Bedeutung gewonnen. Dies reflektiert sich sowohl in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien (5, 6, 28, 45) als auch im Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren in der deutschen Versorgungsrealität. In den vergangenen Jahren konnten durch den Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren deutliche Überlebensvorteile bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom erreicht werden. Daten aus verschiedenen Registerstudien bestätigen die Überlebensvorteile einer endokrinen Kombinationstherapie mit Palbociclib im Vergleich zur endokrinen Monotherapie: In einer retrospektiven Analyse von 1.430 elektronischen Gesundheitsakten metastasierter Mammakarzinom-Patientinnen in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) in einem Zeitraum von Februar 2015 bis Februar 2019 wurde die Effektivität der endokrinen Kombinationstherapie mit Palbociclib im Vergleich zur endokrinen Monotherapie mit Letrozol im palliativen Erstliniensetting ausgewertet (109). Nach statistischer Adjustierung (Stabilized inverse probability treatment weighting, siPTW) zeigte sich bei einem medianen Follow-up von 24,2 Monaten (Interquartilbereich [IQR] 14,2-34,9 Monate) für die Palbociclib-Kombinationstherapie und 23,3 Monaten (IQR 12,7-34,3 Monate) für die Monotherapie mit Letrozol ein signifikantes Real-World (rw) PFS zugunsten der Palbociclib-Kombinationstherapie (20,0 versus 11,9 Monate; HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,58; [0,49; 0,69];  $p < 0,0001$ ). Das mediane rwOS (Gesamtüberleben) war in der Beobachtungszeit für die Palbociclib-Kombinationstherapie noch nicht erreicht (NE) und betrug unter Letrozol-Monotherapie 43,1 Monate (95 %-KI: 34,3-NE), entsprechend einem HR von 0,66 (95 %-KI: [0,53; 0,82];  $p = 0,0002$ ). Die 2-Jahres-OS-Rate betrug 78,3 % unter Palbociclib-Kombinationstherapie versus 68 % unter Letrozol-Monotherapie. Die Therapieeffektivität von Palbociclib zeigte sich über alle untersuchten Subgruppen hinweg (109). Die Effektivität der Palbociclib-Kombinationstherapie wurde in einer nachfolgenden Veröffentlichung bei Patientinnen mit pulmonalen und/ oder hepatischen Metastasen bestätigt, dabei war das mediane rwOS unter Palbociclib Kombinationstherapie noch nicht erreicht (95 %-KI: 38,3-NE Monate) und betrug 29,4 Monate (95 %-KI: 25,8-40,8 Monate) unter Letrozol-Monotherapie (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,56 [0,43; 0,74];  $p < 0,0001$ ) (110). In einer retrospektiven Analyse von 276 Patientinnen an 14 Zentren im Vereinigten Königreich (UK), die in der Erstlinie ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung mit einer Palbociclib-Kombinationstherapie erhalten hatten, betrug die 12- und 24-monatige OS-Rate 85,1 % und 74,0 % (111). Auch aus der Versorgungsrealität in Europa und Deutschland liegen

Daten zur Effektivität von Palbociclib vor: In einer großen europaweiten Auswertung retrospektiver Patientenakten von 1.723 Patientinnen, die aufgrund ihrer fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebserkrankung mit Palbociclib und Aromatasehemmer oder Fulvestrant behandelt worden waren, waren in der Kohorte der Aromatasehemmer-Kombinationstherapie (N = 982) nach 12 Monaten 88,1 % progressionsfrei und 97,3 % am Leben. In Deutschland (N = 152) betrug die progressionsfreie Rate 88,7 % nach 12 Monaten und 84,9 % nach 24 Monaten. Die Überlebensrate lag hier bei 97,9 % nach 12 Monaten und 92,2 % nach 24 Monaten Beobachtungszeit (112, 113).

Während bis vor wenigen Jahren das mediane Überleben nach Erstdiagnose eines metastasierten Mammakarzinoms ca. 20 bis 28 Monate betrug (50, 51), liegt es mittlerweile mit den heutigen verbesserten Therapieoptionen bei rund 3 Jahren (45).

### **Anwendungsgebiet von Palbociclib**

Palbociclib (IBRANCE®) ist angezeigt zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AWG A),
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (AWG B).

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Patientenpopulation A1 und damit auf postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale Therapie erhalten. Es wird davon ausgegangen, dass für die betrachtete Patientenpopulation eine endokrine Therapie angezeigt ist und keine Indikation für eine chemotherapeutische Behandlung besteht.

### **Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung**

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen mit HR-positivem, HER-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs innerhalb der deutschen Bevölkerung erfolgt in 5 Schritten:

- 1) Schritt 1: Patientinnen mit Brustkrebs gesamt
- 2) Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- 3) Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs
- 4) Schritt 4: Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

- 5) Schritt 5: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine initiale endokrine Therapie erhalten

***Schritt 1: Patientinnen mit Brustkrebs gesamt***

Zur epidemiologischen Ableitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation wird von der Gesamtzahl der an Brustkrebs erkrankten Frauen in Deutschland ausgegangen. Weder in den öffentlich verfügbaren Quellen des RKI noch in denen der Landesregister waren aktuelle Angaben für die Jahresprävalenz von Brustkrebs verfügbar. Daher wurde die prognostizierte Inzidenz des RKI für das Jahr 2022 als Untergrenze gewählt. Diese beträgt 66.800 Brustkrebs-Neuerkrankungen bei Frauen pro Jahr (1)

Als Obergrenze wurde die 5-Jahres-Prävalenz mit 304.100 erkrankten Patientinnen (1) zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-6).

	<b>Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2022)</b>	<b>Oberer Wert (5-Jahres-Prävalenz)</b>
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs	66.800	304.100

Tabelle 3-6: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen in Deutschland, ICD 10 C50 (1)

Inzidenz	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	2017		2018		Prognose für 2022	
Neuerkrankungen	690	69.390	720	69.900	770	66.800
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	1,7	165,7	1,8	166,4	1,9	158,0
standardisierte Neuerkrankungsrate <sup>1,2</sup>	1,1	111,7	1,1	112,6	1,1	105,6
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	72	65	71	64		
Mortalität	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	2017		2018		Prognose für 2022	
Sterbefälle	192	18.401	195	18.591	193	18.519
rohe Sterberate <sup>1</sup>	0,5	43,9	0,5	44,3	0,5	44,0
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	0,3	22,9	0,3	22,8	0,3	22,3
mittleres Sterbealter <sup>3</sup>	77	76	76	76	75	76
Prävalenz und Überlebensraten	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
Prävalenz	2.800	304.100	4.700	559.300	7.000	968.900
absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>4</sup>	68	79 (77-81)	53	67 (63-69)		
relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>4</sup>	84	88 (86-89)	83	83 (79-85)		
<sup>1</sup> Je 100.000 Personen <sup>2</sup> Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme						

**Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs**

Aus der geschätzten Anzahl der Brustkrebspatientinnen in Deutschland mit der Anzahl von Neuerkrankungen für 2022 (66.800) als Unter- und der 5-Jahres-Prävalenz (304.100) als Obergrenze, folgt die Ableitung für das fortgeschrittene oder metastasierte Stadium. Dieses Vorgehen zur Bestimmung der Ober- und Untergrenze kann zu einer potenziellen

Überschätzung der Obergrenze führen, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz als auch auf die Prävalenz angewendet wird.

Unter dem Begriff „lokal fortgeschritten oder metastasiert“ werden entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit nicht-kurativer Zielsetzung zusammengefasst, d. h. einem nicht-operablen, mit kurativer Intention resektablen oder durch Strahlentherapie behandelbaren Primärtumor oder Rezidiv. Als nicht-kurabel wird hier zum Zweck der Ableitung der Patientenzahl der Zielpopulation ein Lymphknotenbefall N3 (damit UICC-Stadium IIIC) angesehen, der definiert ist durch:  $\geq 10$  Lymphknoten der Axilla und/ oder Befall infra- oder supraklavikulärer Lymphknoten und/ oder entlang der A. mammaria interna in Kombination mit axillären Lymphknotenmetastasen. Aufgrund dessen besteht für die Patientinnen ein hohes Risiko für eine Metastasierung. Die Tumorausdehnung dagegen erlaubt – für sich gesehen (z. B. T4 im UICC-Tumorstadium IIIB) – keine verlässliche Prognose auf das mögliche Therapieziel (kurativ oder palliativ). Metastasierter Brustkrebs geht in die UICC-Klasse IV ein (5, 6, 21). Im Folgenden wird die Zielpopulation entsprechend der Stadien UICC-IIIC und IV abgeleitet.

#### *Anteil de novo Metastasierungsrate*

Laut RKI befinden sich 7 % der Patientinnen bei Erstdiagnose im UICC-Stadium IV (1). Die Angaben der einzelnen Landesregister, für die eine Darstellung der einzelnen UICC-Stadien vorliegt, variieren zwischen 4 und 11 % für die de novo Metastasierung. Der Mittelwert aus allen Registern für den Anteil an primär metastasiertem Brustkrebs beträgt 7,2 %, wobei die Angabe aus dem Tumorregister Saarland (Epidemiologischer Bericht - 2021) mit 11 % am höchsten liegt (114-121). Die Zahl aus dem Krebsregister Saarland (11 %) wird den weiteren Berechnungen zugrunde gelegt und stellt eher eine konservative Schätzung dar. Im Rahmen einer bevölkerungsbezogenen Analyse des TRM, die 8.228 Patientinnen mit einem invasiven Mammakarzinom (diagnostiziert zwischen 2000 und 2014) einschloss, wurde die Wahrscheinlichkeit einer primären Metastasierung in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen dargestellt. Demnach wiesen Luminal A-like Tumorsubtypen mit ca. 2,6 % den geringsten Grad primärer Fernmetastasierung auf, gefolgt vom triplenegativen Subtyp (6,0 %) und vom Luminal B-like (HER2-negativ) Subtyp mit 7,2 %. Der höchste M1-Anteil fand sich bei den HER2-positiven Subtypen (Luminal B-like [HER2-positiv] mit 10,1 % und HER2-positiv [non-Luminal] mit 13,2 %) (48). Aus dieser Differenzierung nach Subtypen wird deutlich, dass die Luminal A-like Tumore der Zielpopulation mit 2,6 % sowie der Luminal B-like (HER2-negative) Subtyp mit 7,2 % eine verhältnismäßig geringere Metastasierung bei Erstdiagnose aufweisen als die anderen Subtypen. Da sich die Angabe des Tumorregisters Saarland von 11 % aus der Gesamtheit aller Subtypen ergibt, ist dies ein weiteres Argument dafür, dass die Zahl eher eine Überschätzung darstellt.

*Anteil Metastasierungsrate im Verlauf*

Die Wahrscheinlichkeiten des Auftretens von Metastasen bezogen auf Patientinnen, die bei Primärdiagnose noch frei von Metastasen waren (M0), sowie die Art der Metastasen haben dagegen im Verlauf der letzten Jahre eine Wandlung unterlaufen. Dies wird in einer Analyse von Daten des TRM aus den Jahren 1978 bis 2008 belegt. Von insgesamt 33.771 M0-Patientinnen, die in den Jahren 1978 bis 2003 mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, entwickelten innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnose 5.490 (16 %) Metastasen (46). Durch weitere Unterteilungen der Daten in 3 verschiedene Erhebungsphasen konnte festgestellt werden, dass der Anteil der Metastasierung rückläufig ist. Eine Tatsache, die dem flächendeckenden Screening sowie den verbesserten Behandlungsoptionen im adjuvanten Stadium zugeschrieben wird: Während in der Phase von 1978 bis 1984 insgesamt 27 % der M0-Patientinnen innerhalb der ersten 5 Jahre Metastasen entwickelten, waren es im Zeitraum von 1995 bis 2003 nur noch 15 % (46). Gleichzeitig fand aber ein Wandel zugunsten der hochletalen Lebermetastasen und der Metastasen des zentralen Nervensystems statt, sodass sich die Prognose für die Patienten, die an Metastasen erkranken, nicht verbessert hat (46). Neueste Daten des TRM zeigen, dass bei 11,0 % der Frauen 5 Jahre nach Diagnosestellung Metastasen auftraten (47).

Da die Metastasierungsrate von der Vorbehandlung in der adjuvanten Therapiesituation abhängig ist und gerade in der Behandlung der Primärerkrankung in den letzten Jahren große therapeutische Erfolge erzielt wurden, ist es momentan nicht möglich, eine genaue Angabe zu einer derzeit aktuellen Metastasierungsrate bei Patientinnen, die bei Erstdiagnose keine Metastasen hatten, zu machen. Es wird daher näherungsweise die aktuellste Metastasierungsrate bezogen auf den Zeitraum von 15 Jahren nach Diagnose des TRM mit 19,4 % herangezogen (47). Nach einer Differenzierung gemäß intrinsischen Subtypen aus oben genannter Analyse des TRM (siehe unter: Anteil de novo Metastasierung) liegt die Rate an Metastasierung von M0 zu M1 für Patientinnen mit Luminal A-like Tumor lediglich bei 2,6 %, für Luminal B-like (HER2-negativ) bei 7,2 % (48). Damit stellt der subtypenübergreifende Wert von 19,4 % nach 15 Jahren eher eine Überschätzung dar.

Aus einem Anteil von 11 % an Patientinnen mit Metastasierung bei Erstdiagnose, die ebenfalls einen konservativen Ansatz darstellen, da der Wert aus dem Saarland den höchsten unter den Landesregistern darstellt, und einer Wahrscheinlichkeit von 19,4 %, aus einer diagnostizierten M0-Erkrankung nach 15 Jahren Metastasen zu entwickeln, ergibt sich eine Rate an Metastasierung von 30,4 %.

*Anteil fortgeschrittene Brustkrebserkrankungen mit nicht-kurativer Intention*

Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium gemäß Label werden am besten durch das UICC-Stadium IIIC abgebildet. In die Zulassungsstudien wurden nur Patientinnen aufgenommen, die nicht mehr für eine Resektion oder Radiotherapie mit einer kurativen Intention geeignet waren (122). Diese Situation wird am besten durch einen Lymphknotenbefall von N3 und damit UICC-Stadium IIIC abgebildet, wohingegen die Tumorausdehnung alleine (z. B. T4 in UICC-Stadium IIIB) weniger für eine Prognose hinsichtlich kurativer oder palliativer Intention geeignet ist.

Eine entsprechende Differenzierung des UICC-Stadiums III in A, B und C weisen die Krebsregister von Baden-Württemberg und von Hessen aus. Im Jahresbericht 2009 des Krebsregisters von Baden-Württemberg werden von 3.687 Brustkrebs-Patientinnen, bei denen das Stadium bekannt war, 132 Patientinnen dem Stadium III C zugeordnet. Dies entspricht einem Anteil von 3,6 % an allen Brustkrebs-Erkrankungen mit bekanntem Stadium (123). Im Bericht „Krebs in Hessen 2020 – Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016“ des Hessischen Ministeriums für Soziales und Integration werden von 2.783 Patientinnen mit bekanntem Stadium 48 Patientinnen dem Stadium III C zugeordnet. Dies entspricht einem Anteil von 1,7 % an allen Brustkrebs-Erkrankungen mit einem bekanntem Stadium (118). Da im vorherigen Bericht aus dem Jahr 2017 der Anteil der Patientinnen im Stadium III C noch mit 3,4 % (Anteil an allen Brustkrebs-Erkrankungen mit bekanntem Stadium) angegeben wurde (124) und damit doppelt so hoch war wie im neuesten Bericht (1,7 %), wird angenommen, dass der aktuelle Wert des Hessischen Ministeriums für Soziales und Integration von 1,7 % tendenziell eher unterschätzt ist. Im Weiteren wird von der konservativen Annahme ausgegangen, dass sich eher mehr Patientinnen im Stadium III C befinden und daher der Wert aus dem Krebsregister Baden-Württemberg (3,6 %) herangezogen.

#### *Anteil fortgeschrittene Brustkrebs-Erkrankungen im Verlauf*

Für die Ermittlung des Anteils an Patientinnen, die im Verlauf der Erkrankung das Stadium III C erreichen, kann nur eine ungefähre Annahme getroffen werden, da hierzu keine Daten aus den Registern vorliegen. Aus diesem Grund sind hierzu nur Schätzungen möglich, die auf folgenden Angaben bestehen:

- Das TRM gibt in einer Analyse zu ausschließlich ersten, isolierten Lokalrezidiven ohne gleichzeitige andere Progressionsformen an, dass nach 10 Jahren ca. 10 % der Patientinnen ein Lokalrezidiv erleiden (125).
- Gemäß aktueller deutscher S3-Leitlinie treten Lokalrezidive 10 Jahre nach brusterhaltender Operation und Bestrahlung in 5-10 % der Fälle auf, außerdem wird darauf hingewiesen, dass lokale/ lokoregionale Rezidive überwiegend mit kurativer Zielsetzung (50-70 %) und lediglich bei ca. 30 % mit palliativer Zielsetzung therapiert werden (6).

Auf Basis dieser Angaben schätzt der pU an, dass insgesamt ca. 3,0 % der neu erkrankten Brustkrebspatientinnen im Krankheitsverlauf das Stadium III C erreichen.

Aus einem Anteil von 3,6 % an Patientinnen, die sich bei Erstdiagnose in Stadium III C befinden und einer Wahrscheinlichkeit von 3 %, aus einer diagnostizierten M0-Erkrankung im weiteren Krankheitsverlauf Stadium III C zu erreichen, ergibt sich eine Rate an Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom von 6,6 %.

#### *Fazit Anteil lokal fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs*

Zur Berechnung des Anteils an lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs werden im Folgenden die Raten für das lokal fortgeschrittene UICC-Stadium III C (6,6 %) und das metastasierte Stadium (30,4 %) addiert, sodass sich ein Anteil von 37,0 % ergibt.

		<b>Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2022)</b>	<b>Oberer Wert (5-Jahres- Prävalenz)</b>
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		66.800	304.100
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Anteile 6,6 % + 30,4 % = <b>37,0 %</b>	24.716	112.517

***Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs***

Zur Bestimmung des Anteils an Mammakarzinomen mit dem Rezeptorstatus gemäß Anwendungsgebiet wurden die öffentlich zugänglichen speziellen Auswertungen zum Mammakarzinom des TRM herangezogen (126). In die Auswertung eingeschlossen wurden Patientinnen aus den Diagnosejahren 1998 bis 2020. Von den 64.665 analysierten Brustkrebspatientinnen hatten 56.084 Patientinnen (86,73 %) einen positiven Hormonrezeptorstatus und 44.702 Patientinnen (69,1 %) einen HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus (126, 127). Der weiteren Berechnung wird entsprechend ein Anteil von 69,1 % für den HR-positiven, HER2-negativen Rezeptorstatus zugrunde gelegt.

		<b>Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2022)</b>	<b>Oberer Wert (5-Jahres- Prävalenz)</b>
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		66.800	304.100
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	<b>37,0 %</b>	24.716	112.517
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	<b>69,1 %</b>	17.086	77.781
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor			

***Schritt 4: Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs***

Aus a) der Altersverteilung der Brustkrebsinzidenz des ZfKD, b) den Brustkrebsfällen des TRM sowie jeweils der Annahme eines durchschnittlichen Menopausenalters von 52 Jahren (128) wurde der Anteil von postmenopausalen Frauen ermittelt, bei denen eine Brustkrebserkrankung diagnostiziert wurde.

Zu a):

Tabelle 3-7: Altersspezifische bundesweite Brustkrebsfällen in 5-Jahres-Altersklassen (129)

<b>Alter</b>	<b>Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - NEUERKRANKUNGEN (INZIDENZ 2018) [Datenstand Dezember 2021]</b>
0-4	< 5
5-9	< 5
10-14	< 5
15-19	< 5
20-24	36
25-29	276
30-34	831
35-39	1.899
40-44	2.831
45-49	5.323
50-54	8.756
55-59	7.315
60-64	7.828
65-69	8.673
70-74	5.859
75-79	8.257
80-84	6.602
85+	5.409
<b>Gesamt</b>	<b>69.895</b>
<b>Gesamt 50 +</b>	<b>58.699</b>
<b>% 50+</b>	<b>84,0 %</b>
<b>Gesamt &lt;50</b>	<b>11.196</b>
<b>% &lt; 50</b>	<b>16,0 %</b>

Da die genaue Verteilung innerhalb der Gruppe der 50 bis 54-jährigen nicht ersichtlich ist, wird die Untergrenze für den Menopauseneintritt konservativ mit einem Alter von 50 Jahren angesetzt (zahlreiche Patientinnen mit einem Mammakarzinom können in Folge der Therapien auch früher in die Menopause eintreten). Die Verwendung der Untergrenze wird durch die Angabe der Deutschen Menopause Gesellschaft e.V. mit einem Menopausenalter von durchschnittlich 51 bis 52 Jahren gestützt (130). Mit dem cut-off von 50 Jahren wird so ein Anteil von 84,0 % postmenopausaler Frauen an allen Brustkrebskrankungen ermittelt.

Zu b) Einen ähnlichen Wert ergibt die Analyse von Daten, die über das TRM erhoben wurden:

Tabelle 3-8: Altersverteilung nach 5-Jahres-Altersklassen für 2007 bis 2020 (Death Certificate Only) (11)

<b>Alter</b>	<b>Anzahl</b>
0-4	0
5-9	0
10-14	0
15-19	1
20-24	20
25-29	182
30-34	527
35-39	1.244
40-44	2.717
45-49	4.598
50-54	5.763
55-59	5.121
60-64	5.944
65-69	6.950
70-74	6.067
75-79	5.803
80-84	4.035
85+	4.006
<b>Gesamt</b>	<b>52.978</b>
<b>Gesamt 50+</b>	<b>43.689</b>
<b>% 50+</b>	<b>82,5 %</b>

Bei Einschluss der 50 bis 54-Jährigen in die Population der postmenopausalen Frauen ergibt sich eine Rate von 82,5 % postmenopausalen Patientinnen an der Gesamtzahl der 2007 bis 2020 im TRM erfassten Brustkrebsfälle.

Von den beiden ermittelten Werten für den Anteil von postmenopausalen Frauen an allen Brustkrebserkrankungen, a) 84,0 % über ZfKD und b) 82,5 % aus Daten des TRM, wurden für die weitere Berechnung der Zielpopulation die Zahlen des ZfKD zugrunde gelegt, da die ZfKD-Daten eine repräsentative Abbildung aller Landesregister bieten.

		<b>Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2022)</b>	<b>Oberer Wert (5-Jahres- Prävalenz)</b>
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		66.800	304.100
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	<b>37,0 %</b>	24.716	112.517
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	<b>69,1 %</b>	17.086	77.781
Schritt 4: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	<b>84,0 %</b>	14.349	65.322
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor			

***Schritt 5: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die eine initiale endokrine Therapie erhalten***

Laut einer prospektiven deutschen Kohortenstudie des Tumorregister Mammakarzinom (TMK) von palliativen Patientinnen erhielten 52 % der Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom in den Jahren 2013 bis 2015 eine initiale endokrine Therapie für die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung (131).

		<b>Unterer Wert (prognostizierte Inzidenz 2022)</b>	<b>Oberer Wert (5-Jahres- Prävalenz)</b>
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs		66.800	304.100
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	<b>37,0 %</b>	24.716	112.517
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	<b>69,1 %</b>	17.086	77.781
Schritt 4: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	<b>84,0 %</b>	14.349	65.322
Schritt 5: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine initiale endokrine Therapie erhalten	<b>52,0 %</b>	7.461	33.968
HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

Bei sämtlichen prozentualen Berechnungen wurden die Patientenzahlen nicht mit Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes dargestellt. Im Zuge der Ableitung wurden aber für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen inklusive sämtlicher Dezimalstellen nach dem Komma zu Grunde gelegt.

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

Die Brustkrebsinzidenz stieg in Deutschland seit 1998 stetig an und ist seit 2009 erstmals leicht rückläufig (1). Der Rückgang könnte durch das Mammographie-Screening-Programm bedingt sein, das deutschlandweit ab 2005 implementiert wurde. Da durch die Einführung eines solchen Programms zusätzlich zu den auch ohne Screening symptomatisch auftretenden Tumoren viele Karzinome in einem asymptomatischen Stadium entdeckt werden, steigt die Inzidenz zunächst an. In den Folgejahren sinkt die Neuerkrankungsrate dagegen wieder, denn die Tumore, die zu diesem späteren Zeitpunkt symptomatisch geworden wären, wurden bereits frühzeitig entdeckt (132).

Zum Vergleich waren in den USA in den Jahren von 2006 bis 2019 keine signifikanten Veränderungen bei den Neuerkrankungsraten und geringfügige Verbesserungen bei den Mortalitätsraten erkennbar (133).

Wie schwierig Prognosen zu treffen sind, zeigt auch die Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ des RKI. Während in der Ausgabe aus dem Jahr 2013 ein Anstieg der Erkrankungsfälle von rund 70.340 im Jahr 2010 auf 75.200 im Jahr 2014 prognostiziert wurde (134), war der tatsächliche Trend eher rückläufig (69.220 im Jahr 2014) (135). Daraufhin wurde die Prognose in der KID-Ausgabe von 2015 nach unten korrigiert und zeigte mit 65.500 Erkrankungen für das Jahr 2016 eine deutlich abnehmende Tendenz (136). In der vorherigen KID-Ausgabe (2019) wurden für 2020 mit 69.700 Neuerkrankungen hingegen wieder mehr Fälle prognostiziert (137). Die aktuellste KID-Ausgabe (2021) zeigt die Daten der Jahre 2017/2018. Im Jahr 2018 liegt die Zahl der neuerkrankten Frauen bei 69.900 – eine Annäherung an die zuletzt für 2020 getroffene Prognose. Die neue Prognose für 2022 zeigt mit 66.800 neuerkrankten Frauen einen leichten Rückgang der Inzidenz (1).

Da der vorübergehende Anstieg in der Inzidenzrate des Mammakarzinoms durch die frühere Erfassung dank des Screening-Programms erklärt wird und sich die Zahlen in den USA dagegen nicht verändert haben, geht der pU von einer gleichbleibenden Inzidenz der Brustkrebs-Neuerkrankungen aus. Die Metastasierungsrate ist zwar in den letzten Jahren gesunken, aber durch die fehlende Möglichkeit, weitere Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung vorherzusagen, wird die zukünftige Entwicklung der Inzidenzrate gegenwärtig näherungsweise als gleichbleibend angenommen.

Im Folgenden werden anhand der vom ZfKD veröffentlichten Inzidenz- und Prävalenzen von Frauen mit Brustkrebs (ICD-10 C50) die Fallzahlen der letzten fünf Jahre, für die im ZfKD Daten zur Verfügung stehen (2014-2018) dargestellt (138). Zudem wird unter Bezugnahme der vom DESTATIS veröffentlichten Bevölkerungsvorausberechnung bis 2035 (139) und der rohen Raten zur Inzidenz und Prävalenz, die Inzidenzen und Prävalenzen für die kommenden fünf Jahre (2022-2026) vorausberechnet (127). In der Berechnung sind alle Frauen in Deutschland mit Brustkrebs enthalten, welche unter die ICD-10 C50 Kodierung fallen. Eine Differenzierung nach Diagnose, Menopausenstatus oder Stadium erfolgt nicht. Daher sind die für die Vorausberechnung herangezogenen Inzidenz- und Prävalenzzahlen nicht ausschließlich

auf das Anwendungsgebiet postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bezogen.

Tabelle 3-9: Inzidenz (Fallzahlen) Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland: 2014-2018

	2014	2015	2016	2017	2018
Inzidenz Frauen (ZfKD)	71.023	70.701	70.125	69.387	69.895
weibliche Bevölkerung (DESTATIS)	41.362.080	41.661.561	41.824.535	41.948.786	42.052.522
Rohe Rate (Inzidenz) Frauen (eigene Berechnung)*	171,7	169,7	167,7	165,4	166,2
*pro 100.000 Quellen: (127, 138, 139) DESTATIS: Statistisches Bundesamt; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten					

Die Inzidenzraten der letzten fünf Jahre (2014-2018) bestätigen, dass die Inzidenz während der letzten Jahre leicht rückläufig war (siehe Tabelle 3-9). Während im Jahr 2014 noch 71.023 Frauen an Brustkrebs erkrankten, liegt die Zahl der Neuerkrankungen im Jahr 2018 bei 69.895 Frauen. Somit ist der Rückgang an Neuerkrankungen über fünf Jahre in Höhe von 1.128 Neuerkrankungen als leicht einzustufen. Durch Verbesserungen der Früherkennung und Fortschritte in der Therapie sind zum einen die Überlebenschancen besser, zum anderen zeichnet sich ein Rückgang in der Erkrankungsrate an fortgeschrittenen Tumoren ab (1). Inwieweit mit weiterer Optimierung in der Vorsorge und der Behandlung der Primärerkrankung eine weitere Senkung der Metastasierungsrate und damit eine Reduzierung der Zielpopulation erreicht werden, übersteigt die Einschätzung des pU.

Als Datenbasis für die Vorausberechnung der Inzidenz für die nächsten fünf Jahre (2022-2026) wird die Bevölkerungsvorausberechnung bis 2035 des DESTATIS für die weibliche Bevölkerung herangezogen (Variante „moderater Wanderungssaldo“) (139). Zudem wird die rohe Rate (Inzidenz pro 100.000 Frauen) aus dem Mittelwert der rohen Raten (Inzidenz) der Jahre 2014-2018 (siehe Tabelle 3-9) gebildet; diese beträgt ca. 168 Neuerkrankungen pro 100.000 Frauen (eigene Berechnung, (127)). Aufgrund der Tatsache, dass die Inzidenz während der Jahre 2014-2018 lediglich leicht zurück ging (1.128 Neuerkrankungen), wird für die Vorausberechnung der Inzidenz in den Jahren 2022-2026 die Annahme getroffen, dass diese auch in den nächsten Jahren ungefähr gleich bleiben wird. Daher wird eine rohe Rate (Inzidenz) von ca. 168 verwendet und auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung der Frauen in Deutschland (139) die prognostizierten Inzidenzen für die Jahre 2022-2026 ermittelt (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Schätzung der Inzidenz für die nächsten 5 Jahre: 2022-2026

	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
Weibliche Bevölkerung (DESTATIS)	42.115.000	42.097.000	42.070.000	42.034.000	41.982.000
Inzidenz Brustkrebs (eigene Berechnung)*	70.812	70.782	70.736	70.676	70.588
*Die Berechnung der Inzidenz für die Jahre 2022-2026 erfolgt mit dem ungerundeten Wert der durchschnittlichen Rohen Rate (Inzidenz) der Jahre 2014-2018 (vgl. Tabelle 3-9) (127). Quellen: (127, 138, 139) DESTATIS: Statistisches Bundesamt					

Für die 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen mit Brustkrebs in Deutschland ist ebenfalls ein leicht rückläufiger Trend zu beobachten. Während die 5-Jahres-Prävalenz im Jahr 2014 noch bei 317.976 Fällen lag, wurden im Jahr 2018 nur noch 304.087 Fälle registriert. Über fünf Jahre reduzierte sich die Zahl der prävalenten Patientinnen mit Brustkrebs demnach um 13.889 Fälle (siehe Tabelle 3-11) (138).

Tabelle 3-11: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland: 2014-2018

	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>
Prävalenz Frauen (ZfKD)	317.976	314.546	311.231	307.158	304.087
weibliche Bevölkerung (DESTATIS)	41.362.080	41.661.561	41.824.535	41.948.786	42.052.522
Rohe Rate (Prävalenz) Frauen (eigene Berechnung)*	768,8	755,0	744,1	732,2	723,1
*pro 100.000 Quellen: (127, 138, 139) DESTATIS: Statistisches Bundesamt; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten					

Als Datenbasis für die Berechnung der Prävalenz für die nächsten fünf Jahre (2022-2026) wird, analog zur Berechnung der Inzidenz, die Bevölkerungsvorausberechnung bis 2035 des DESTATIS für die weibliche Bevölkerung herangezogen (Variante „moderater Wanderungssaldo“) (139). Zudem wird die rohe Rate (Prävalenz pro 100.000 Frauen) für die nächsten fünf Jahre aus dem Mittelwert der rohen Raten (Prävalenz) der Jahre 2014-2018 ermittelt (siehe Tabelle 3-11); diese beträgt ca. 745 Frauen mit Brustkrebs pro 100.000 Frauen (eigene Berechnung, (127)). Unter der Annahme, dass die Prävalenz in den kommenden Jahren

ungefähr gleich bleibt, wird die rohe Rate (Prävalenz) von ca. 745 verwendet und auf Basis der Bevölkerungsvorausberechnung der Frauen in Deutschland (139) die prognostizierten Prävalenzen für die Jahre 2022-2026 ermittelt (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Schätzung der Prävalenz für die nächsten 5 Jahre: 2022-2026

	2022	2023	2024	2025	2026
Weibliche Bevölkerung (DESTATIS)	42.115.000	42.097.000	42.070.000	42.034.000	41.982.000
5-Jahres-Prävalenz Brustkrebs (eigene Berechnung) <sup>1</sup>	313.608	313.474	313.273	313.005	312.618
<sup>1</sup> Die Berechnung der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2022-2026 erfolgt mit dem ungerundeten Wert der durchschnittlichen rohen Rate (Prävalenz) der Jahre 2014-2018 (vgl. Tabelle 3-11)					
Quellen: (127, 138, 139)					
DESTATIS: Statistisches Bundesamt					

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)
Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen	7.461-33.968	6.730-30.639
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.*

Die Anzahl der in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Frauen betrug gemäß GKV-Jahresbericht 2021 insgesamt 37.996.570 (140). Die laut des statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 prognostizierte Gesamtzahl der bundesdeutschen weiblichen Bevölkerung gemäß der ersten mittelfristigen Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035 beträgt 42.125.000 (Variante „moderater Wanderungssaldo“) (139).

Das Verhältnis der Anzahl von Frauen, die in der GKV versichert sind, zur Gesamtzahl der bundesdeutschen weiblichen Bevölkerung, jeweils für das Jahr 2021, beträgt demnach:

$$37.996.570 / 42.125.000 = 90,2 \%$$

#### **Untere Grenze – Inzidenz (korrigiert)**

Das RKI nennt als Prognose für die Inzidenz im Jahr 2022 insgesamt 66.800 Brustkrebserkrankungen. Bezogen auf 37.996.570 GKV-versicherte Frauen, die einen Anteil von 90,2 % aller Frauen in Deutschland ausmachen, ergibt sich als Untergrenze eine Anzahl von 60.253 GKV-versicherten Frauen, die jährlich an Brustkrebs erkranken.

#### **Obere Grenze – 5-Jahres-Prävalenz (korrigiert)**

Analog zu Abschnitt 3.2.3 wird die 5-Jahres-Prävalenz als obere Grenze gewählt. Da sich diese Angabe vom RKI nur auf die Gesamtbevölkerung und nicht auf die GKV-versicherten Frauen bezieht, wird hier die 5-Jahres-Prävalenz aus Abschnitt 3.2.3 (304.100) mit dem oben ermittelten Anteil von 90,2 % multipliziert, wodurch sich als Obergrenze eine Anzahl von 274.297 GKV-versicherten Frauen ergibt, die jährlich an Brustkrebs erkranken.

Aus der geschätzten Anzahl von GKV-versicherten Neuerkrankungen für 2022 (60.253) als Untergrenze und der 5-Jahres-Prävalenz (274.297) als Obergrenze folgt die weitere Ableitung der GKV-Versicherten in der Zielpopulation in den Schritten 2 bis 5 mit den gleichen prozentualen Anteilen wie für die Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Abschnitt 3.2.3 unter Zugrundelegung der entsprechenden Begründungen, die im Folgenden dargestellt werden.

GKV-Versicherte in der Zielpopulation der postmenopausalen Frauen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten

		<b>Unterer Wert</b>	<b>Oberer Wert</b>
Schritt 1: Frauen mit Brustkrebs in der GKV		60.253	274.297
Schritt 2: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in der GKV	<b>37,0 %</b>	22.294	101.490
Schritt 3: Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in der GKV	<b>69,1 %</b>	15.411	70.159
Schritt 4: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs in der GKV	<b>84,0 %</b>	12.943	58.920
Schritt 5: postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine initiale endokrine Therapie erhalten in der GKV	<b>52,0 %</b>	6.730	30.639
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv Quelle: (127)			

Bei sämtlichen prozentualen Berechnungen wurden die Patientenzahlen nicht mit Dezimalstellen hinter dem Komma, sondern nur als Ganzes dargestellt. Im Zuge der Ableitung wurden aber für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen inklusive sämtlicher Dezimalstellen nach dem Komma zu Grunde gelegt.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die eine initiale endokrine Therapie erhalten in der GKV	gering	6.730-30.639
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv			

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

Um die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurden Angaben aus dem RKI für Brustkrebs in Deutschland herangezogen (1). Ausgehend von der prognostizierten Inzidenz für 2022 als Untergrenze (66.800) und der 5-Jahres-Prävalenz als Obergrenze (304.100), wurden in einer schrittweisen Ableitung die Kriterien der Zielpopulation als prozentuale Anteile berechnet (siehe Abschnitt 3.2.3). Um von der Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung in Deutschland auf die GKV-versicherten Patientinnen in der Zielpopulation zu schließen, wurde der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ermittelt. Dieses Verhältnis wurde anschließend erneut auf die Ableitung angewandt (s. Abschnitt 3.2.4).

Für die Zielpopulation der Patientinnen im Anwendungsgebiet A wird auf Grundlage der Daten aus den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 für **postmenopausale Patientinnen, die eine initiale endokrine Therapie erhalten**, ein **geringer Zusatznutzen** für die Therapie mit Palbociclib + Aromatasehemmer gegenüber der zVT abgeleitet.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

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

Bei allen prozentualen Berechnungen der Patientenzahlen wurden die Dezimalstellen hinter dem Komma – sofern vorhanden – für die Berechnung berücksichtigt und bei allen aufeinander folgenden Rechenschritten jeweils die genauen Zahlen inklusive sämtlicher Dezimalstellen nach dem Komma zugrunde gelegt. Die Anzahl der Patienten wurde jedoch gerundet und als Ganzes im vorliegenden Modul dargestellt, so dass es zu Rundungsdifferenzen kommen kann.

### 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. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021.
2. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs (Mammakarzinom) - ICD-10 C50. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html). [Zugriff am: 01.04.2022]
3. International Agency for Research on Cancer. Source: GLOBOCAN 2020 cancer fact sheet: Breast Cancer - Incidence, Mortality and Prevalence. 2021. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>. [Zugriff am: 19.01.2022]
4. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(6):438-51.
5. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Mammakarzinom der Frau. 2018.
6. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-045OLk, Kurzversion 4.3 - Juni 2021. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLk\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2021-07\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf). [Zugriff am: 07.04.2022]
7. Fasching P, Brucker S, Fehm T, Overkamp F, Janni W, Wallwiener M, et al. Biomarkers in patients with metastatic breast cancer and the PRAEGNANT study network. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2015;75(1):41.
8. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Jama. 2017;317(23):2402-16.
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. American Cancer Society (ACS). Breast Cancer Risk and Prevention 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>. [Zugriff am: 01.04.2022]
11. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinome (Frauen) - Inzidenz und Mortalität. Diagnosejahr 1998-2020. Stand: 20. Dezember 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf). [Zugriff am: 06.04.2022]
12. Lokate M, Stellato RK, Veldhuis WB, Peeters PHM, van Gils CH. Age-related Changes in Mammographic Density and Breast Cancer Risk. American Journal of Epidemiology. 2013;178(1):101-9.

13. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(5).
14. Hanf V, Hanf D. Reproduction and breast cancer risk. *Breast Care (Basel)*. 2014;9(6):398-405.
15. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Lifestyle as risk factor for cancer: Evidence from human studies. *Cancer Lett*. 2010;293(2):133-43.
16. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1586-91.
17. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;186:13-42.
18. Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96(1):29-37.
19. Medeiros B, Allan AL. Molecular Mechanisms of Breast Cancer Metastasis to the Lung: Clinical and Experimental Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(9).
20. Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget*. 2017;8(17):27990-6.
21. American Joint Committee on Cancer. Breast, Chapter 48. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2017.
22. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-10.
23. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
24. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(19):10869-74.
25. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. 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.
26. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26(8):1533-46.
27. Baak JP, van Diest PJ, Voorhorst FJ, van der Wall E, Beex LV, Vermorken JB, et al. Prospective multicenter validation of the independent prognostic value of the mitotic activity index in lymph node-negative breast cancer patients younger than 55 years. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5993-6001.
28. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/fileadmin/ago->

- [online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/AGO\\_2022D\\_Gesamtdat.pdf](#). [Zugriff am: 01.04.2022]
29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(20):3271-7.
  34. 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 research and treatment*. 2013;141(3):507-14.
  35. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16.
  36. 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.
  37. 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 (Edinburgh, Scotland)*. 2015;24(4):321-30.
  38. 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.
  39. 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.
  40. Thompson AM, Jordan LB, Quinlan P, Anderson E, Skene A, Dewar JA, et al. Prospective comparison of switches in biomarker status between primary and recurrent breast cancer: the Breast Recurrence In Tissues Study (BRITS). *Breast cancer research : BCR*. 2010;12(6):R92.
  41. Curigliano G, Bagnardi V, Viale G, Fumagalli L, Rotmensz N, Aurilio G, et al. Should liver metastases of breast cancer be biopsied to improve treatment choice? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(10):2227-33.
  42. Kao JY, Tsai JH, Wu TY, Wang CK, Kuo YL. Receptor discordance and phenotype change in metastatic breast cancer. *Asian journal of surgery*. 2021;44(1):192-8.

43. Liedtke C, Broglio K, Moulder S, Hsu L, Kau SW, Symmans WF, et al. Prognostic impact of discordance between triple-receptor measurements in primary and recurrent breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2009;20(12):1953-8.
44. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, Johansson U, Hartman J, Lidbrink EK, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2601-8.
45. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André 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;31(12):1623-49.
46. 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 research and treatment*. 2011;128(3):795-805.
47. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinome (Frauen) - Survival. Diagnosejahr 1988-1997 und 1998-2020. Stand: 3. Januar 2022. 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: 06.04.2022]
48. Schrodri S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen – Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. Deutscher Krebskongress Berlin 2016.
49. 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.
50. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005;104(8):1742-50.
51. Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormone-receptor- and Her2-positive tumors. *Springerplus*. 2014;3:535.
52. Bergh J, Jönsson P-E, Lidbrink EK, Trudeau M, Eiermann W, Brattström D, et al. FACT: An Open-Label Randomized Phase III Study of Fulvestrant and Anastrozole in Combination Compared With Anastrozole Alone As First-Line Therapy for Patients With Receptor-Positive Postmenopausal Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(16):1919-25.
53. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in 668 Postmenopausal Women: Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3748-57.
54. Cardoso F, Bischoff J, Brain E, Zotano AG, Luck HJ, Tjan-Heijnen VC, et al. A review of the treatment of endocrine responsive metastatic breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):457-65.

55. Johnston S, Pippen J, Jr., Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(33):5538-46.
56. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, Vandenberg TA, Dakhil SR, Tirumali NR, et al. Combination Anastrozole and Fulvestrant in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(5):435–44.
57. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, Pe´rez-Carri´o´n R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III Study of Letrozole Versus Tamoxifen as First-Line Therapy of Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Analysis of Survival and Update of Efficacy From the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(11):2101-9.
58. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole Is Superior to Tamoxifen as First-Line Therapy for Advanced Breast Cancer in Postmenopausal Women: Results of a North American Multicenter Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(22):3758-67.
59. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, Nooij M, Cameron DA, Cufer T, et al. Phase III Study Comparing Exemestane With Tamoxifen As First-Line Hormonal Treatment of Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26:4883-90.
60. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(7):1399-411.
61. Partridge AH, Rumble RB, Carey LA, Come SE, Davidson NE, Di Leo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy for women with human epidermal growth factor receptor 2-negative (or unknown) advanced breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(29):3307-29.
62. Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, Thabane M, Baeck J, Shor A, et al. Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/HER2–metastatic breast cancer? *Cancer management and research*. 2018;10:1015-25.
63. Joy AA, Ghosh M, Fernandes R, Clemons MJ. Systemic treatment approaches in her2-negative advanced breast cancer-guidance on the guidelines. *Curr Oncol*. 2015;22(Suppl 1):S29-42.
64. Jackisch C, Albert U-S, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Dall P, Heinemann V, et al. Die Therapie des Mamma-Karzinoms mBC in Deutschland 2014. Eine Qualitätssicherungsinitiative der AGO Kommission Mamma. 2014.
65. Irvin W, Jr., Muss HB, Mayer DK. Symptom management in metastatic breast cancer. *The oncologist*. 2011;16(9):1203-14.
66. Dawood S, Konstantionva M, Dent R, Perazzo F, Kim S-B, Villarreal-Garza C, et al., editors. Optimizing treatment selection, and sequencing decisions for Management of

- HR-Positive, HER2-Negative advanced breast cancer–Proceedings from breast cancer expert group meeting. BMC proceedings; 2021: BioMed Central.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1048 - Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs. Abschlussbericht. Auftrag: V19-06. Version: 1.0. Stand: 22. Februar 2021. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/v19-06\\_dmp-brustkrebs\\_abschlussbericht\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/v19-06_dmp-brustkrebs_abschlussbericht_v1-0.pdf). [Zugriff am: 25.01.2022]
  68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) in der Fassung vom 20. März 2014 - veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 26. Juni 2014 B3 AT 26. August 2014 B2) - in Kraft getreten am 1. Juli 2014 - zuletzt geändert am 18. März 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL\\_2021-03-18\\_iK-2021-10-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2574/DMP-A-RL_2021-03-18_iK-2021-10-01.pdf). [Zugriff am: 25.01.2022]
  69. Robertson JFR, Paridaens R, Bogaerts J, Rukazenov Y, Campbell C, Bradbury I. Visceral metastases from hormone receptor positive breast cancer are as sensitive to endocrine therapy as non-visceral metastases. San Antonio Breast Cancer Symposium; December 09-13. 2015.
  70. Johnston SR. Enhancing Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Cotargeting Signaling Pathways. Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(10).
  71. Ufen MP, Kohne CH, Wischneswky M, Wolters R, Novopashenny I, Fischer J, et al. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2014;25(1):95-100.
  72. Cleeland CS, Mayer M, Dreyer NA, Yim YM, Yu E, Su Z, et al. Impact of symptom burden on work-related abilities in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: Results from a substudy of the VIRGO observational cohort study. Breast (Edinburgh, Scotland). 2014;23(6):763-9.
  73. Giesinger JM, Wintner LM, Zabernigg A, Gamper EM, Oberguggenberger AS, Sztankay MJ, et al. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. BMC Cancer. 2014;14:758.
  74. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. JAMA Oncol. 2015;1(6):778-84.
  75. Singer S, Blettner M, Kreienberg R, Janni W, Wockel A, Kuhn T, et al. Breast Cancer Patients' Fear of Treatment: Results from the Multicenter Longitudinal Study BRENDA II. Breast Care (Basel). 2015;10(2):95-100.
  76. Bedard PL, Freedman OC, Howell A, Clemons M. Overcoming endocrine resistance in breast cancer—are signal transduction inhibitors the answer? Breast cancer research and treatment. 2008;108:307-17.
  77. Dean JL, Thangavel C, McClendon AK, Reed CA, Knudsen ES. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. Oncogene. 2010;29(28):4018-32.
  78. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. Cancer Treat Rev. 2016;45:129-38.

79. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(4):C19-24.
80. Normanno N, Di Maio M, De Maio E, De Luca A, de Matteis A, Giordano A, et al. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2005;12:721–47.
81. Pink JJ, Bilimoria MM, Assikis J, Jordan VC. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British journal of cancer*. 1996;74:1227-36.
82. Thangavel C, Dean JL, Ertel A, Knudsen KE, Aldaz CM, Witkiewicz AK, et al. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18(3):333-45.
83. Almstedt K, Schmidt M. Targeted Therapies Overcoming Endocrine Resistance in Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(3):168-72.
84. Rimawi MF, Osborne CK. Breast Cancer: Blocking both driver and escape pathways improves outcomes. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(3):133-4.
85. O'Sullivan CC. Overcoming Endocrine Resistance in Hormone-Receptor Positive Advanced Breast Cancer-The Emerging Role of CDK4/6 Inhibitors. *Int J Cancer Clin Res*. 2015;2(4).
86. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast cancer research : BCR*. 2009;11(5):R77.
87. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. Palbociclib (PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(3):407-20.
88. Miettinen TP, Peltier J, Hartlova A, Gierlinski M, Jansen VM, Trost M, et al. Thermal proteome profiling of breast cancer cells reveals proteasomal activation by CDK4/6 inhibitor palbociclib. *Embo j*. 2018;37(10).
89. Thomssen C, Lüftner D, Untch M, Haidinger R, Würstlein R, Harbeck N, et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus–Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care*. 2020;15(1):82-95.
90. Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):25-35.
91. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, et al. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). *Breast cancer research and treatment*. 2020;183(2):419-28.
92. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016;375(20):1925-36.
93. Turner NC, Finn RS, Martin M, Im SA, DeMichele A, Ettl J, et al. Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Annals of Oncology*. 2018;29(3):669-80.
94. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy AA, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor

- receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast cancer research and treatment*. 2019;174(3):719-29.
95. Gelmon K, Walshe JM, Mahtani R, Joy AA, Karuturi M, Neven P, et al. Efficacy and safety of palbociclib in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with preexisting conditions: A post hoc analysis of PALOMA-2. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2021;59:321-6.
96. Durairaj C, Ruiz-Garcia A, Gauthier ER, Huang X, Lu DR, Hoffman JT, et al. Palbociclib has no clinically relevant effect on the QTc interval in patients with advanced breast cancer. *Anti-cancer drugs*. 2018;29(3):271-80.
97. 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.
98. Turner NC, Ro J, Andre F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):209-19.
99. Harbeck N, Iyer S, Turner N, Cristofanilli M, Ro J, Andre F, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: Patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Annals of Oncology*. 2016;27(6):1047-54.
100. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele AM, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: Detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *The oncologist*. 2016;21(10):1165-75.
101. Xu B, Hu X, Li W, Sun T, Shen K, Wang S, et al. 228MO - PALOMA-4: Primary results from a phase III trial of palbociclib (PAL) + letrozole (LET) vs placebo (PBO) + LET in Asian postmenopausal women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER+/HER2-) advanced breast cancer (ABC). 2021.
102. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme -10. Revision - German Modification Version 2022 (ICD-10-GM) 2022.
103. Robert Koch-Institut (RKI) und Destatis. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. *Gesundheit in Deutschland*. 2015.
104. Forum Gesundheitsziele Deutschland [gesundheitsziele.de](https://gesundheitsziele.de). Forum zur Entwicklung und Umsetzung von Gesundheitszielen in Deutschland - Bericht: Auszug der Ergebnisse von AG 5. Brustkrebs: Mortalität vermindern, Lebensqualität erhöhen 2003. Verfügbar unter:  
[https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/G/Gesundheitsziele/Broschuere\\_Nationales\\_Gesundheitsziel\\_-\\_Brustkrebs\\_Mortalitaet\\_vermindern\\_Lebensqualitaet\\_erhoehen.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/Gesundheitsziele/Broschuere_Nationales_Gesundheitsziel_-_Brustkrebs_Mortalitaet_vermindern_Lebensqualitaet_erhoehen.pdf). [Zugriff am: 31.01.2022]
105. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.

106. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenio<sup>®</sup> (Abemaciclib) 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2022.
107. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali<sup>®</sup> (Ribociclib) 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2021.
108. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE<sup>®</sup> (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021.
109. DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, et al. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast cancer research : BCR*. 2021;23(1):37.
110. Brufsky A, Liu X, Li B, McRoy L, Layman RM. Real-world effectiveness of palbociclib plus letrozole vs letrozole alone for metastatic breast cancer with lung/liver metastases: Flatiron database analysis [abstract]. In: *Proceedings of the 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2021 Dec 7-10; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2022;82(4 Suppl):Abstract nr P1-18-20. 2022.
111. El Badri S, Tahir B, Balachandran K, Bezcny P, Britton F, Davies M, et al. Palbociclib in combination with aromatase inhibitors in patients  $\geq 75$  years with oestrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative advanced breast cancer: A real-world multicentre UK study. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2021;60:199-205.
112. Mycock K, Zhan L, Hart K, Taylor-Stokes G, Milligan G, Atkinson C, et al. Real-world treatment of patients with palbociclib for HR+/HER2-advanced/metastatic breast cancer: the Europe IRIS study. *Future Oncology*. 2021;18(3):349-62.
113. Mycock K, Zhan L, Taylor-Stokes G, Milligan G, Ghale A, Mitra D. 177P: Real World Treatment Patterns and Clinical Outcomes Associated with Palbociclib Combination Therapy in Germany: Results from the IRIS Study - Presented at the (Virtual) Annual ESMO Breast Cancer Conference; May, 23-24, 2020; Berlin, Germany 2020.
114. Krebsregister Baden-Württemberg. Brustkrebs in Baden-Württemberg (2016-2019). Newsletter. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user\\_upload/filemount/newsletter/PDFs/Brustkrebs\\_Newsletter\\_2021\\_1012\\_final.pdf](https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/newsletter/PDFs/Brustkrebs_Newsletter_2021_1012_final.pdf). [Zugriff am: 06.04.2022]
115. Bremer Krebsregister. Jahresbericht 2016. Diagnosezeitraum 2011-2013. 2016. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/datenauswertung/berichte.html>. [Zugriff am: 06.04.2022]
116. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin; Brandenburg; Mecklenburg-Vorpommern; Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (Hrsg.). Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2009-2012 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht 2015. Verfügbar unter: <https://www.berlin.de/gkr/dienstleistungen/publikationen/jahresberichte/>. [Zugriff am: 06.04.2022]
117. Hamburgisches Krebsregister. Jahresbericht 2018. 2019. Verfügbar unter: <https://www.hamburg.de/contentblob/10723818/449d4b157dabffaa53a94bfc37d25db2/data/klinische-krebsregistrierung-jahresbericht-2018.pdf>. [Zugriff am: 06.04.2022]
118. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: <https://rp-giessen.hessen.de/sites/rp-giessen.hessen.de/files/Bericht%20Krebs%20in%20Hessen%202020.pdf>. [Zugriff am: 06.04.2022]
119. Krebsregister Saarland. Epidemiologischer Bericht und Klinische Kennzahlen. Mammakarzinom (C50) - 2018/2019. Stand der Daten: 5. August 2021. Verfügbar

- unter: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/ergebnisse-auswertungen/>. [Zugriff am: 06.04.2022]
120. Krebsregister Schleswig-Holstein. Institut für Krebspidemiologie e.V. Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz, Mortalität, Prävalenz und Überlebensraten in den Jahren 2015 bis 2017. Band 12. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/31-025-2021-band-12-krebs-in-schleswig-holstein-veroeffentlicht>. [Zugriff am: 06.04.2022]
  121. Klinisches Krebsregister Sachsen. Jahresbericht der klinischen Krebsregister in Sachsen 2010 – 2019. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user\\_upload/dokumente/auswertungen/Jahresbericht\\_KKR\\_Sachsen\\_2021.pdf](https://www.krebsregister-sachsen.de/fileadmin/user_upload/dokumente/auswertungen/Jahresbericht_KKR_Sachsen_2021.pdf). [Zugriff am: 06.04.2022]
  122. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report A5481008 (PALOMA-2): A Randomized, Multicenter, Double-Blind Phase 3 Study of PD-0332991 (Oral CDK 4/6 Inhibitor) Plus Letrozole Versus Placebo Plus Letrozole for the Treatment of Postmenopausal Women With ER (+), HER2 (-) Breast Cancer Who Have Not Received Any Prior Systemic Anti-Cancer Treatment for Advanced Disease. 2016.
  123. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg. Jahresbericht 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: 07.04.2022]
  124. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2017: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2013. 2017. Verfügbar unter: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2017.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2017.pdf). [Zugriff am: 06.04.2022]
  125. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Lokoregionäres Rezidiv - Teil II. 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_05\\_20210923\\_rezi2.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_05_20210923_rezi2.pdf). [Zugriff am: 11.04.2022]
  126. Tumorregister München (TRM). Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild. Datenbankstand 07.09.2020. 2021. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec\\_C50f\\_02\\_20210923\\_krank.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C50f_02_20210923_krank.pdf). [Zugriff am: 07.04.2022]
  127. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Herleitung der Patientenzahlen für die Zielpopulation von Palbociclib. 2022.
  128. Breckwoldt M. Geschlechtsspezifische Funktionen in den einzelnen Lebensphasen der Frau. In: Pfeiderer A, Breckwoldt, M., Martius, G. (Hrsg.). Gynäkologie und Geburtshilfe. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme; 2007.
  129. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland für das Jahr 2018: Diagnose: Brustdrüse (C50) weiblich. Stand: Dezember 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 07.04.2022]
  130. Deutsche Menopausegesellschaft e.V. Was ist die Menopause? . 2018. Verfügbar unter: <https://www.menopause-gesellschaft.de/themen/menopause/>. [Zugriff am: 01.04.2022]
  131. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results

- from the prospective German TMK cohort study. *Breast* (Edinburgh, Scotland). 2017;34:122-30.
132. Tumorzentrum München (TZM). *Mammakarzinome - Manual: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: W. Zuckerschwerdt Verlag; 2015.
133. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). SEER Stat Fact Sheets: Female Breast Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. [Zugriff am: 01.04.2022]
134. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. 2013.
135. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). *Krebs in Deutschland 2013/2014*. 2017;11. Ausgabe.
136. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. 2015;10. Ausgabe.
137. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 2019;12. Ausgabe.
138. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage Inzidenz und Prävalenz (Rohe Rate, Fallzahlen) Brustkrebs (ICD-10 C50) bei Frauen in Deutschland 2022. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html). [Zugriff am: 24.06.2022]
139. Destatis (Statistisches Bundesamt). *Ausblick auf die Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und den Bundesländern nach dem Corona-Jahr 2020 - Erste mittelfristige Bevölkerungsvorausberechnung 2021 bis 2035*. 2021. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung\\_inhalt.html#sprg261398](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung_inhalt.html#sprg261398). [Zugriff am: 07.04.2022]
140. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar - März 2022*. 2022. Verfügbar unter: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>. [Zugriff am: 07.04.2022]

### 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 3-22 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 Tabelle 3-13 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Palbociclib <i>(in Kombination mit einem Aromatasehemmer<sup>1</sup>)</i>	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	In Zyklen von 28 Tagen (oral, 21 Tage jeweils 1 x tgl. 1 Filmtablette á 125 mg, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause)	13 Zyklen	21
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	1 x tgl. 1 Filmtablette á 1 mg (kontinuierlich)	365	1
Letrozol		1 x tgl. 1 Filmtablette á 2,5 mg (kontinuierlich)	365	1
<i>Antiöstrogene</i>				
Fulvestrant <sup>2</sup>	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15. Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13 (ab dem Folgejahr: 12)	1
Tamoxifen		1 x tgl. 1 Tablette á 20 mg (kontinuierlich)	365	1
<i>CDK4/6-Inhibitoren</i>				
Abemaciclib <i>(in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer<sup>3</sup> oder Fulvestrant<sup>4</sup>)</i>		2 x tgl. 1 Filmtablette á 150 mg (kontinuierlich)	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Palbociclib (in Kombination mit Fulvestrant <sup>2</sup> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	In Zyklen von 28 Tagen (oral, 21 Tage jeweils 1 x tgl. 1 Filmtablette á 125 mg, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause)	13 Zyklen	21
Ribociclib (in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer <sup>3</sup> oder Fulvestrant <sup>2</sup> )		In Zyklen von 28 Tagen (oral, 21 Tage jeweils 1 x tgl. 3 Filmtabletten á 200 mg, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause)	13	21

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.

<sup>1</sup> Für das zbAM Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer kommen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol infrage. Da Anastrozol und Letrozol ebenfalls auch als Monotherapie vom G-BA festgelegt wurden (1) und das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.

<sup>2</sup> Für die zVT Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant erfordert das Dosierungsschema von Fulvestrant im ersten Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich im ersten Jahr 14 Gaben ergeben (2, 3).

<sup>3</sup> Die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib werden vom G-BA in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer als zVT benannt (1). Als Kombinationspartner kommen sowohl Anastrozol als auch Letrozol infrage. Da das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.

<sup>4</sup> Für die zVT Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant entspricht die Dosierung von Fulvestrant der Monotherapie, woraus sich 13 Gaben pro Jahr ergeben (4, 5).

CDK4/6: Zyklin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; i.m.: intramuskulär; mg: Milligramm; tgl.: täglich; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der entsprechenden zVT im AWG wurden den jeweiligen Fachinformation entnommen (2-8).

## Angaben zum Behandlungsmodus

### *Palbociclib*

Palbociclib (IBRANCE®) ist angezeigt zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Palbociclib (IBRANCE®) wird in Zyklen von 28 Tagen verabreicht, jeweils täglich 125 mg als Filmpille über 21 Tage gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause. Die Therapie sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt (3).

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 Tagen 1, 15, 29 und anschließend einmal monatlich (3).

### *Anastrozol*

Anastrozol wird bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem, HR-positivem Mammakarzinom täglich in einer Dosis von 1 mg als Tablette eingenommen (6).

### *Letrozol*

Letrozol wird in der Erstlinientherapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen, sowie zur Behandlung des Mammakarzinoms 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, eingesetzt. Letrozol wird täglich in einer Dosis von 2,5 mg als Tablette eingenommen. Die Behandlung sollte so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird (7).

### *Fulvestrant*

Fulvestrant ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von Östrogenrezeptor-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom 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. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei 2 Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg-Dosis gegeben wird (5). Dies entspricht 12 Behandlungen pro Jahr plus eine Extra-Gabe im initialen Monat (1. Jahr 13 Behandlungen, ab dem Folgejahr 12 Behandlungen).

Zudem ist Fulvestrant sowohl in Kombination mit Palbociclib als auch in Kombination mit Ribociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen angezeigt, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei an Tag 15 und Tag 29 nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg-Dosis gegeben

wird (2, 3). Dies entspricht im ersten Behandlungsjahr 14 Gaben, in den Folgejahren werden 12 Gaben verabreicht.

### **Tamoxifen**

Tamoxifen ist indiziert zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom mit einer täglich eingenommenen Dosis von 20 bis 40 mg als Tablette. In der Regel ist eine Dosis von 20 mg Tamoxifen ausreichend wirksam (8). Dies entspricht ebenfalls dem Vorgehen des G-BA (9, 10) und den Angaben in den aktuell gültigen Leitlinien (11, 12).

### **Abemaciclib**

Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-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. Die empfohlene Dosis Abemaciclib beträgt bei Kombination mit einer endokrinen Therapie 150 mg Abemaciclib zweimal täglich. Dies entspricht einer täglichen Gesamtmenge von 300 mg Abemaciclib (4).

### **Ribociclib**

Ribociclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrin-basierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Ribociclib (Kisqali®) wird in Zyklen von 28 Tagen verabreicht, jeweils 600 mg (3 Filmtabletten á 200 mg) täglich über 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause. 600 mg Ribociclib entsprechen 3 Filmtabletten (2). Ribociclib sollte zusammen mit 2,5 mg Letrozol oder einem anderen Aromatasehemmer oder mit 500 mg Fulvestrant angewendet werden. Der Aromatasehemmer wird kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus 1x täglich eingenommen (2).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Palbociclib ( <i>in Kombination mit einem Aromatasehemmer<sup>1</sup></i> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	In Zyklen von 28 Tagen (oral, 21 Tage jeweils 1 x tgl. 1 Filmtablette á 125 mg Palbociclib, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause)	273
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Aromatasehemmer</i>			
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	1 x tgl. 1 Filmtablette á 1 mg (kontinuierlich)	365
Letrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	1 x tgl. 1 Filmtablette á 2,5 mg (kontinuierlich)	365
<i>Antiöstrogene</i>			
Fulvestrant <sup>2</sup>	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Im 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und Tag 15. Ab dem 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13 (ab dem Folgejahr: 12)
Tamoxifen	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	1 x tgl. 1 Tablette á 20 mg (kontinuierlich)	365
<i>CDK4/6-Inhibitoren</i>			
Abemaciclib ( <i>in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer<sup>3</sup> oder Fulvestrant<sup>4</sup></i> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	2 x tgl. 1 Filmtablette á 150 mg (kontinuierlich)	365
Palbociclib ( <i>in Kombination mit Fulvestrant<sup>2</sup></i> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	In Zyklen von 28 Tagen (oral, 21 Tage jeweils 1 x tgl. 1 Filmtablette á 125 mg Palbociclib, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause)	273
Ribociclib ( <i>in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer<sup>3</sup> oder Fulvestrant<sup>2</sup></i> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	1 x tgl. 3 Filmtabletten á 200 mg an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus	273
<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</i>			

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
<p><i>gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>1</sup> Für das zbAM Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer kommen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol infrage. Da Anastrozol und Letrozol ebenfalls auch als Monotherapie vom G-BA festgelegt wurden (1) und das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p><sup>2</sup> Für die zVT Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant erfordert das Dosierungsschema von Fulvestrant eine zusätzliche Gabe im ersten Monat an Tag 29, woraus sich im ersten Jahr 14 Gaben ergeben (2, 3).</p> <p><sup>3</sup> Die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib werden vom G-BA in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer als zVT benannt (1). Als Kombinationspartner kommen sowohl Anastrozol als auch Letrozol infrage. Da das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p><sup>4</sup> Für die zVT Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant entspricht die Dosierung von Fulvestrant der Monotherapie, woraus sich 13 Gaben pro Jahr ergeben (4, 5).</p> <p>CDK4/6: Zyklin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; i.m.: intramuskulär; mg: Milligramm; tgl.: täglich; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Palbociclib ( <i>in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer<sup>1)</sup></i> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	273 Tage	125 mg	34.125 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	365 Tage	1 mg	365 mg
Letrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	365 Tage	2,5 mg	912,5 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Antiöstrogene</i>				
Fulvestrant <sup>2</sup>	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	1. Jahr: 13 Folgejahre: 12	500 mg	1. Behandlungsjahr: 6.500 mg Folgejahre: 6.000 mg
Tamoxifen		365 Tage	20 mg	7.300 mg
<i>CDK4/6-Inhibitoren</i>				
Abemaciclib (in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer <sup>3</sup> oder Fulvestrant <sup>4</sup> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	365 Tage	300 mg	109.500 mg
Palbociclib (in Kombination mit Fulvestrant <sup>2</sup> )		273 Tage	125 mg	34.125 mg
Ribociclib <sup>1</sup> (in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer <sup>3</sup> oder Fulvestrant <sup>2</sup> )		273 Tage	600 mg	163.800 mg
<p><sup>1</sup> Für das zbAM Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer kommen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol infrage. Da Anastrozol und Letrozol ebenfalls auch als Monotherapie vom G-BA festgelegt wurden (1) und das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p><sup>2</sup> Für die zVT Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant und Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant erfordert das Dosierungsschema von Fulvestrant eine zusätzliche Gabe im ersten Monat an Tag 29, woraus sich im ersten Jahr 14 Gaben ergeben (2, 3). Dies entspricht einem Jahresverbrauch pro Patient von 7.000 mg im ersten Jahr.</p> <p><sup>3</sup> Die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib werden vom G-BA in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer als zVT benannt (1). Als Kombinationspartner kommen sowohl Anastrozol als auch Letrozol infrage. Da das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p><sup>4</sup> Für die zVT Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant entspricht die Dosierung von Fulvestrant der Monotherapie, woraus sich 13 Gaben pro Jahr ergeben (4, 5).</p> <p>CDK4/6: Zyklin-abhängige-Kinase 4/6-Inhibitor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; mg: Milligramm; tgl.: täglich; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige zVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen (2-8). Für die maximale Therapiedauer wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/ oder durchschnittlich kürzer ist. Bei der Berechnung des Verbrauchs wird dem Vorgehen des G-BA gefolgt (10).

### **Kalkulationsgrundlagen zur Berechnung des Verbrauchs**

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Palbociclib***

Gemäß Fachinformation wird Palbociclib 1 x täglich in einer Dosis von 125 mg eingenommen. Bei einer Therapiedauer von 273 Tagen pro Jahr aufgrund der zyklischen Gabe (21 Tage Therapie gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von  $273 \times 125 \text{ mg} = 34.125 \text{ mg}$  (3).

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Anastrozol***

Gemäß Fachinformation wird Anastrozol 1 x täglich in einer Dosis von 1 mg eingenommen. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von  $365 \times 1 \text{ mg} = 365 \text{ mg}$  (6).

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Letrozol***

Gemäß Fachinformation wird Letrozol 1 x täglich in einer Dosis von 2,5 mg eingenommen. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch pro Patient von  $365 \times 2,5 \text{ mg} = 912,5 \text{ mg}$  (7).

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Fulvestrant***

Gemäß Fachinformation wird Fulvestrant in einer Dosis von 500 mg monatlich in jeweils 2 Applikationen von 250 mg intramuskulär injiziert. Zwei Wochen nach der Anfangsdosis wird eine zusätzliche 500 mg-Dosis gegeben. Für das erste Behandlungsjahr ergeben sich somit 13 Injektionen, ab dem Folgejahr 12 Injektionen und somit ein Jahresverbrauch pro Patient von  $13 \times 500 \text{ mg} = 6.500 \text{ mg}$  bzw.  $12 \times 500 \text{ mg} = 6.000 \text{ mg}$  (5).

Wenn Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib oder Ribociclib 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 (2, 3).

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Tamoxifen***

Gemäß Fachinformation wird Tamoxifen 1 x täglich in einer Dosis von 20 bis 40 mg eingenommen. In der Regel ist eine Dosis von 20 mg Tamoxifen ausreichend wirksam (8). Dies

entspricht ebenfalls dem Vorgehen des G-BA (10, 13) und den Angaben in den aktuell gültigen Leitlinien (11, 12). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 20 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg}$  (8).

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Abemaciclib***

Gemäß Fachinformation wird Abemaciclib 2 x täglich in einer Dosis von je 150 mg eingenommen (4). Dies entspricht einer täglichen Gesamtmenge von 300 mg Abemaciclib. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 300 \text{ mg} = 109.500 \text{ mg}$ .

#### ***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ribociclib***

Gemäß Fachinformation wird Ribociclib 1 x täglich in einer Dosis von 600 mg eingenommen. Bei einer Therapiedauer von 273 Tagen pro Jahr und aufgrund der zyklischen Gabe (21 Tage Therapie gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $273 \times 600 \text{ mg} = 163.800 \text{ mg}$  (2).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Palbociclib	21 Tabletten/ Packung (125 mg/ Tablette) AVP: 2.461,87 €	2.322,79 € (137,31 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie bzw. mögliche Kombinationspartner für Palbociclib</b>		
Anastrozol	120 Tabletten/ Packung (1 mg/ Tablette) FB: 65,06 €	59,04 € (4,25 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Letrozol	120 Tabletten/ Packung (2,5 mg/ Tablette) FB: 61,64 €	55,89 € (3,98 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Fulvestrant	4 Fertigspritzen (250 mg/ 5 ml Injektionslösung) AVP: 618,15 €	587,58 € (28,80 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Tamoxifen	100 Tabletten/ Packung (20 mg/ Tablette) FB: 22,43 €	19,78 € (0,88 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Abemaciclib	168 Tabletten/ Packung (150 mg/ Tablette) AVP: 5.917,99 €	5.581,53 € (334,69 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Palbociclib	21 Tabletten/ Packung (125 mg/ Tablette) AVP: 2.461,87 €	2.322,79 € (137,31 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
Ribociclib	189 Tabletten/ Packung (200 mg/ Tablette) AVP: 6.846,11 €	6.844,34 € (0,00 € <sup>a</sup> ; 1,77 € <sup>b</sup> )
a: Rabatt nach § 130a SGB V b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V Stand Lauer-Taxe: 01.04.2022 AVP: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB V: Sozialgesetzbuch fünf		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Den Kostenberechnungen in Tabelle 3-18 wurde der Apothekenverkaufspreis (AVP) bzw. im Falle von Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen der Festbetrag (FB) und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Abs. 1 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen. Die Preisabfragen erfolgten am 01. April 2022 (Taxe-VK).

Zu berücksichtigende gesetzliche Rabatte bei Arzneimittelversorgung:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 €/Arzneimittel
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer (MwSt.) für patentgeschützte Produkte, 6 % für nicht festbetragsgebundene Produkte)
- Für wirkstoffgleiche, patentfreie und festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt in Höhe von 10 % (auf den Herstellerabgabepreis) vom Apothekenverkaufspreis abgezogen.

### 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 3-19 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.*

Tabelle 3-19: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Palbociclib ( <i>in Kombination mit einem Aromatasehemmer<sup>1</sup></i> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Letrozol		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<i>Antiöstrogene</i>				
Fulvestrant	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Tamoxifen		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<i>CDK4/6-Inhibitoren</i>				
Abemaciclib ( <i>in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer<sup>2</sup> oder Fulvestrant</i> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Palbociclib ( <i>in Kombination mit Fulvestrant</i> )		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt

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
Ribociclib ( <i>in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer<sup>2</sup> oder Fulvestrant</i> )		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
<p><sup>1</sup> Für das zbAM Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer kommen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol infrage. Da Anastrozol und Letrozol ebenfalls auch als Monotherapie vom G-BA als zVT festgelegt wurden (1) und das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p><sup>2</sup> Die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib werden vom G-BA in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer als zVT benannt (1). Als Kombinationspartner kommen sowohl Anastrozol als auch Letrozol infrage. Da das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p>CDK4/6: Zyclin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Palbociclib (IBRANCE®) und der jeweiligen zVT bestehen entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten.

Wie bei anderen Verfahren sowie in den dazugehörigen Tragenden Gründen zu den CDK4/6-Inhibitoren Ribociclib (14-17) und Abemaciclib (18, 19) 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. Dieses Vorgehen wurde ebenfalls in den vorherigen Verfahren zu Palbociclib vom G-BA angewandt (9, 10). Daher wird an dieser Stelle und in den nachfolgenden Tabellen und Erläuterungen auf die Ausweisung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen verzichtet.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (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 3-21: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer <sup>1</sup> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<i>Aromatasehemmer</i>			
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Letrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt

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
<i>Antiöstrogene</i>			
Fulvestrant	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Tamoxifen		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
<i>CDK4/6-Inhibitoren</i>			
Abemaciclib ( <i>in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer<sup>2</sup> oder Fulvestrant</i> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Palbociclib ( <i>in Kombination mit Fulvestrant</i> )		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
Ribociclib ( <i>in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer<sup>2</sup> oder Fulvestrant</i> )		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt
<p><sup>1</sup> Für das zbAM Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer kommen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol infrage. Da Anastrozol und Letrozol ebenfalls auch als Monotherapie vom G-BA als zVT festgelegt wurden (1) und das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p><sup>2</sup> Die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib werden vom G-BA in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer als zVT benannt (1). Als Kombinationspartner kommen sowohl Anastrozol als auch Letrozol infrage. Da das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p>CDK4/6: Zyklin-abhängige Kinase Inhibitor 4/6-Inhibitor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer <sup>1)</sup> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	30.196,27 €	entfällt	entfällt	30.196,27 €
<i>In Kombination mit einem Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem	179,58 €	entfällt	entfällt	179,58 €
Letrozol	HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	170,00 €	entfällt	entfällt	170,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Aromatasehemmer</i>					
Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder	179,58 €	entfällt	entfällt	179,58 €
Letrozol	metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	170,00 €	entfällt	entfällt	170,00 €
<i>Antiöstrogene</i>					
Fulvestrant	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem	<b>1. Jahr<sup>2</sup>:</b> 3.819,27 € <b>Folgejahr:</b> 3.525,48 €	entfällt	entfällt	<b>1. Jahr<sup>2</sup>:</b> 3.819,27 € <b>Folgejahr:</b> 3.525,48 €
Tamoxifen	HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	72,20 €	entfällt	entfällt	72,20 €

Vergleichstherapie, Patienten 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
<i>CDK4/6-Inhibitoren</i>					
Abemaciclib (in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer <sup>3</sup> oder Fulvestrant <sup>4</sup> )	Postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	24.253,08 €	entfällt	entfällt	24.253,08 €
Palbociclib (in Kombination mit Fulvestrant <sup>2</sup> )		30.196,27 €	entfällt	entfällt	30.196,27 €
Ribociclib (in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer <sup>3</sup> oder Fulvestrant <sup>2</sup> )		29.658,81 € €	entfällt	entfällt	29.658,81 €
<p><sup>1</sup> Für das zbAM Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer kommen die nicht-steroidalen Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol infrage. Da Anastrozol und Letrozol ebenfalls auch als Monotherapie vom G-BA als zVT festgelegt wurden (1) und das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p><sup>2</sup> Die Jahrestherapiekosten von Fulvestrant im ersten Behandlungsjahr beziehen sich auf 13 Gaben im ersten Jahr. Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich die Jahrestherapiekosten für Fulvestrant in Höhe von 4.113,06 € ergeben.</p> <p><sup>3</sup> Die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib werden vom G-BA in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer als zVT benannt (1). Als Kombinationspartner kommen sowohl Anastrozol als auch Letrozol infrage. Da das Dosierungsschema für die Monotherapie und die Kombinationstherapien identisch sind, wird auf eine doppelte Darstellung verzichtet.</p> <p><sup>4</sup> Für die zVT Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant entsprechen die Jahrestherapiekosten von Fulvestrant denen der Monotherapie, woraus sich im 1. Jahr 3.819,27 € und in den Folgejahren 3.525,48 € ergeben.</p> <p>CDK4/6: Zyklin-abhängige Kinase 4/6-Inhibitor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>					

## **Berechnung der Jahrestherapiekosten**

Basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahrestherapieverbrauch und den dargestellten Angaben zu den Arzneimittelkosten werden die Kosten der Arzneimitteltherapie ermittelt. Es werden keine Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Laborwerte) berechnet, da nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt werden.

### ***Jahrestherapiekosten von Palbociclib***

Gemäß der zugelassenen Indikation von Palbociclib (3) und dem Anwendungsgebiet postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs wurden die direkten Jahrestherapiekosten pro Patient pro Jahr dargestellt. Demnach ergeben sich für Palbociclib Jahrestherapiekosten in Höhe von 30.196,27 €. Die Jahrestherapiekosten sind der Tabelle 3-22 zu entnehmen.

Palbociclib wird täglich in einer Dosis von 125 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 273 Tagen pro Jahr aufgrund der zyklischen Gabe (21 Tage Therapie gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) werden somit 273 Tabletten á 125 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 2.322,79 € pro Packung mit 21 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 30.196,27 € pro Jahr.

Da Palbociclib laut Fachinformation in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegeben wird (3), ist eine Addition der in diesem Kapitel dargestellten Jahrestherapiekosten einmal mit Anastrozol und Letrozol angezeigt. Demnach ergeben sich folgende Jahrestherapiekosten:

Palbociclib + Anastrozol: 30.196,27 € + 179,58 € = 30.375,85 €

Palbociclib + Letrozol: 30.196,27 € + 170,00 € = 30.366,27 €

Außerdem stellt Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant eine mögliche zVT dar. In diesem Fall ist eine Addition mit den in diesem Kapitel dargestellten Jahrestherapiekosten von Fulvestrant angezeigt.

### ***Jahrestherapiekosten von Anastrozol***

Anastrozol wird täglich in einer Dosis von 1 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr (kontinuierliche Gabe) werden somit 365 Tabletten á 1 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 59,04 € pro Packung mit 120 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 179,58 € pro Jahr.

### ***Jahrestherapiekosten von Letrozol***

Letrozol wird täglich in einer Dosis von 2,5 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr (kontinuierliche Gabe) werden somit 365 Tabletten á 2,5 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 55,89 € pro Packung mit 120 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 170,00 € pro Jahr.

***Jahrestherapiekosten von Fulvestrant***

Fulvestrant wird in einer Dosis von 500 mg in jeweils 2 Ampullen von 250 mg intramuskulär injiziert. Die Gabe erfolgt 1 x monatlich und bei Therapiebeginn im ersten Monat zweimal. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich somit insgesamt 13 Gaben, in den nachfolgenden Behandlungsjahren dann 12 Gaben. Wird Fulvestrant in Kombination mit Palbociclib oder Ribociclib gegeben, ergeben sich im ersten Behandlungsjahr 14 Gaben, da im ersten Zyklus eine zusätzliche Gabe an Tag 29 erfolgt, in den Folgejahren dann 12 Gaben. Bei einer Wirkstoffmenge von 250 mg pro Injektion werden somit 24 (12 Gaben), 26 (13 Gaben) bzw. 28 Injektionen (14 Gaben) á 250 mg pro Jahr benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 587,58 € pro Packung mit 4 Injektionen á 250 mg (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 3.819,27 € für eine Monotherapie und die Kombinationstherapie mit Abemaciclib im ersten Behandlungsjahr bzw. 4.113,06 € (Kombinationstherapie mit Palbociclib oder Ribociclib) und jeweils 3.525,48 € in den Folgejahren.

***Jahrestherapiekosten von Tamoxifen***

Tamoxifen wird täglich in einer Dosis von 20 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr (kontinuierliche Gabe) werden somit 365 Tabletten á 20 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 19,78 € pro Packung mit 100 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 72,20 € pro Jahr.

***Jahrestherapiekosten von Abemaciclib***

Abemaciclib wird zweimal täglich in einer Dosis von je 150 mg gegeben. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr (kontinuierliche Gabe) werden somit 730 Tabletten á 150 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 5.581,53 € pro Packung mit 168 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 24.253,08 € pro Jahr.

Da Abemaciclib laut Fachinformation in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant gegeben wird, ist eine Addition der in diesem Kapitel dargestellten Jahrestherapiekosten mit den Jahrestherapiekosten der Aromatasehemmer Anastrozol bzw. Letrozol oder mit den Jahrestherapiekosten von Fulvestrant angezeigt.

***Jahrestherapiekosten von Ribociclib***

Ribociclib wird täglich in einer Dosis von 600 mg gegeben (3 x 200 mg-Tabletten). Bei einer Therapiedauer von 273 Tagen pro Jahr aufgrund der zyklischen Gabe (21 Tage Therapie gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause) werden somit 819 Tabletten á 200 mg Wirkstoffmenge benötigt (vgl. Abschnitt 3.3.2). Bei Kosten von 6.844,34 € pro Packung mit 189 Tabletten (vgl. Abschnitt 3.3.3) entspricht dies hochgerechnet Kosten für die GKV von 29.658,81 € pro Jahr.

Da Ribociclib laut Fachinformation in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant gegeben wird, ist eine Addition der in diesem Kapitel dargestellten

Jahrestherapiekosten mit den Jahrestherapiekosten der Aromatasehemmer Anastrozol bzw. Letrozol oder mit den Jahrestherapiekosten von Fulvestrant angezeigt.

### 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.*

#### **Voraussichtlicher Versorgungsanteil von Palbociclib im genannten Anwendungsgebiet**

Die Anzahl der GKV-versicherten Patientinnen, die prinzipiell für die Behandlung mit Palbociclib infrage kommen, sind in Tabelle 3-13 dargestellt. Die Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht dabei der Anzahl aller Patientinnen in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch einen theoretischen Maximalwert dar, der in der klinischen Praxis, wie folgt erläutert, nicht erreicht werden wird.

#### **Versorgungssituation und Patientenpräferenzen**

Palbociclib ist ein oral verfügbarer CDK4/6-Inhibitor. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erhält die Behandlung mit Palbociclib im ambulanten Sektor.

Zu Patientenpräferenzen kann keine Aussage getroffen werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

#### **Kontraindikationen**

Gemäß Fachinformation liegen folgende Kontraindikationen vor:

- Überempfindlichkeit gegen Palbociclib oder einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Bestandteile des Arzneimittels
- Die Anwendung von Arzneimitteln, die Johanniskraut enthalten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Patientinnen mit diesen Kontraindikationen sind nicht für eine Behandlung mit Palbociclib geeignet. Es liegen jedoch keine Daten zur Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikationen in der Zielpopulation von Palbociclib vor.

Es wird aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Palbociclib erhalten werden. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

### **Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse**

In der klinischen Studie PALOMA 2, die postmenopausale Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HR+/HER2-Brustkrebs einschloss, brachen zum finalen Datenschnitt 39 Patientinnen (8,8 %) die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Kontrollarm: 12 Patienten [5,4 %]).

In der noch laufenden klinischen Studie PALOMA 4, die ausschließlich asiatische postmenopausale Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem HR+/HER2-Brustkrebs einschloss, brachen zum ersten Datenschnitt 10 Patientinnen (6,0 %) die Behandlung mit Palbociclib + Letrozol aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Kontrollarm: 3 Patientinnen [1,8 %]).

Mittlerweile gibt es erste Daten zu Therapieausbrüchen aus der Versorgungsrealität. Eine prospektive Multicenterstudie in Frankreich untersuchte die Therapieabbruchraten von älteren Patientinnen mit einem metastasierten HR+/HER2-Mammakarzinom (> 70 Jahre) unter endokriner Kombinationstherapie mit Palbociclib nach 6 und 12 Monaten. Die Daten zur Kohorte B (N = 378) zeigten, dass die Therapieabbruchrate aufgrund von Toxizität oder Intoleranz nach 6 Monaten mit 3,7 % geringer war, als in den klinischen Studien berichtet (20). In einer retrospektiven Observationsstudie zur Demographie und Behandlungsmustern von Patientinnen mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen HR+/HER2-Mammakarzinom (medianes Alter 61 [95 %-KI: 59-61,5 Jahre]) beliefen sich die Therapieabbruchraten aufgrund von Toxizität oder Nebenwirkungen in Deutschland von N = 194 Patientinnen unter Therapie mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer auf 6,2 % (N = 12) und entsprachen damit den Therapieabbruchraten der klinischen Studie PALOMA-2 (21).

### **Versorgungssituation in der Behandlung von HR+/HER2-Brustkrebs**

Für die Behandlung stehen neben Palbociclib die CDK4/6-Inhibitoren Abemaciclib und Ribociclib zur Verfügung (2-4). Palbociclib wird sowohl in der Erstlinie als auch in späteren Therapielinien bei vorbehandelten Patientinnen eingesetzt. Der Wirkstoff ist seit dem Jahr 2016 zugelassen und hat sich im Therapiealltag etabliert.

*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.*

Aufgrund von Kontraindikationen, Therapieabbruchsraten und Patientenpräferenzen können sich für die im vorliegenden Dossier relevante Zielpopulation für die Behandlung mit Palbociclib andere Patientenzahlen als in Tabelle 3-13 dargestellt ergeben.

Eine weitere Einschränkung ergibt sich daraus, dass neben Palbociclib zwei weitere CDK4/6-Inhibitoren eine Rolle in der aktuellen Versorgung spielen. Genaue Aussagen lassen sich jedoch aufgrund des dynamischen Markts in der Arzneimittelversorgung nicht vornehmen.

### 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.*

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Palbociclib sowie den Vergleichswirkstoffen, der Anzahl von Behandlungen pro Patient pro Jahr, der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen und Behandlungstagen pro Patient pro Jahr wurden der jeweils aktuellsten Version der Fachinformation (verfügbar unter [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)) entnommen.

Weitere Angaben zu den Versorgungsanteilen zu Palbociclib wurden anhand einer Recherche nach G-BA-Beschlüssen (<http://www.g-ba.de>), auf den Ergebnissen der PALOMA-Studien und der Zusatznutzenableitung in Modul 4 sowie anhand einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert.

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die vom 01. April 2022 veröffentlichten Angaben zum Apothekenverkaufspreis bzw. Festbetrag in der Lauer-Taxe. Zudem wurden alle gesetzlich notwendigen, derzeit gültigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) angerechnet, um die

tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV zu bestimmen. Für den Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGBV wurde der in der Lauer-Taxe vom 01. April 2022 gelistete Wert zu Grunde gelegt (1,77 €).

Anhand der Angaben in den Fachinformationen und der für die Arzneimitteltherapien ausgewiesenen Preise erfolgte die Berechnung der Jahrestherapiekosten für Palbociclib und die Vergleichstherapien (22).

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.3 aufgelistet.

### 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-270. 2021.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® (Ribociclib) 200 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2021.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021.
4. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenio® (Abemaciclib) 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2022.
5. EVER Neuro Pharma GmbH. Fachinformation Fulvestrant EVER Pharma 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: Juli 2020.
6. biomo pharma GmbH. Fachinformation Anastrozol biomo 1 mg Filmtabletten: Stand der Information: Februar 2021.
7. Hexal AG. Fachinformation LetroHEXAL® 2,5 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2019.
8. Abz-Pharma GmbH. Fachinformation Tamoxifen 20 mg Tabletten. Stand der Information: April 2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf). [Zugriff am: 04.04.2022]
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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: 20.01.2022]
11. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. 2022. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2022/AGO\\_2022D\\_Gesamtdatei.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2022/AGO_2022D_Gesamtdatei.pdf). [Zugriff am: 01.04.2022]
  12. AWMF Deutsche Krebsgesellschaft e.V. und Deutsche Krebshilfe e.V. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. AWMF-Registernummer: 032-045OLk, Kurzversion 4.3 - Juni 2021. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OLk\\_S3\\_Mammakarzinom\\_2021-07\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLk_S3_Mammakarzinom_2021-07_1.pdf). [Zugriff am: 07.04.2022]
  13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 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: 24.01.2022]
  14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ribociclib. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-307\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.01.2022]
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5883/2019-07-04\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib-Aromatasehemmer\\_D-430\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5883/2019-07-04_AM-RL-XII_Ribociclib-Aromatasehemmer_D-430_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.01.2022]
  16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf [Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer]). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-517\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6791/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-517_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.01.2022]
  17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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: 24.01.2022]
  18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-400\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5713/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_TrG.pdf). [Zugriff am: 24.01.2022]
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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: 24.01.2022]
  20. Brain E, Pulido M, Paillaud E, Grosjean J, Mina W, Caillet P, et al. Feasibility of palbociclib in women aged 70 and older with resistant and/or pretreated advanced breast cancer in the PALOMAGE study - San Antonio Breast Cancer Symposium - December 7-10. 2021. S. 64-5.
  21. Mitra D, Taylor-Stokes G, Waller J, Gibson K, Milligan G, Iyer S. Real world treatment patterns associated with palbociclib combination therapy in Germany: Results from the IRIS study. *Annals of Oncology*. 2018;29:viii110.
  22. Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Berechnung der Kosten für Palbociclib 2022.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

#### **Dosierung**

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 mit IBRANCE sollte so lange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis inakzeptable Toxizität auftritt.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Palbociclib sollte der Aromatasehemmer gemäß dem Dosierungsplan in der Fachinformation verabreicht werden. Die Behandlung von prä- oder perimenopausalen Frauen mit der Kombination von Palbociclib und einem Aromatasehemmer sollte immer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Palbociclib beträgt die empfohlene Fulvestrant-Dosis 500 mg bei intramuskulärer Anwendung an den Tagen 1, 15, 29 und anschließend einmal monatlich. Siehe hierzu die Fachinformation von Fulvestrant (1). Vor dem Beginn einer Kombinationstherapie aus Palbociclib plus Fulvestrant und während der Dauer der Behandlung sollten prä-/ perimenopausale Frauen in Übereinstimmung mit der lokalen klinischen Praxis mit LHRH-Agonisten behandelt werden.

Die Patienten sollten angehalten werden, die Dosis jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit einzunehmen. Falls der Patient sich erbricht oder eine Dosis auslässt, sollte an dem betreffenden Tag keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste verordnete Dosis sollte zur üblichen Zeit eingenommen werden.

#### *Dosisanpassung*

Es wird eine Dosisanpassung von IBRANCE basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit empfohlen.

Einige Nebenwirkungen erfordern möglicherweise vorübergehende Dosisunterbrechungen/ Dosisverzögerungen und/ oder Dosisreduzierungen oder den dauerhaften Abbruch der Behandlung nach den Reduktionsplänen der Tabelle 3-23, Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 (siehe auch Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8).

Tabelle 3-23: Für IBRANCE empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

<b>Dosisstufe</b>	<b>Dosis</b>
Empfohlene Dosis	125 mg/Tag
Erste Dosisreduzierung	100 mg/Tag
Zweite Dosisreduzierung	75 mg/Tag*
*Bei einer erforderlichen Dosisreduzierung auf unter 75 mg/Tag ist die Behandlung abzubrechen.	

Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 15. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.

Bei Patienten mit Neutropenie maximal des Grads 1 oder 2 in den ersten 6 Zyklen sollten für nachfolgende Zyklen alle 3 Monate Kontrollen des großen Blutbildes erfolgen, jeweils zu Beginn jedes Zyklus und sofern klinisch indiziert.

Für die Behandlung mit IBRANCE werden Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts, ANC) von  $\geq 1.000/\text{mm}^3$  und Thrombozytenzahlen von  $\geq 50.000/\text{mm}^3$  empfohlen.

Tabelle 3-24: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich
Grad 3 <sup>a</sup>	<p><u>1. Tag des Zyklus:</u> IBRANCE-Behandlung unterbrechen bis zum Wiedererreichen von Grad <math>\leq 2</math> und großes Blutbild innerhalb 1 Woche wiederholen. Bei Wiedererreichen von Grad <math>\leq 2</math> den nächsten Zyklus bei <i>gleicher Dosierung</i> beginnen.</p> <p><u>15. Tag der ersten 2 Zyklen:</u> Bei Grad 3 an Tag 15, IBRANCE-Behandlung mit der aktuellen Dosierung bis Zyklusende fortsetzen und am 22. Tag erneute Kontrolle des großen Blutbildes. Bei Grad 4 an Tag 22 siehe Leitlinien zur Dosisanpassung bei Grad 4 unten.</p> <p>Bei verzögerter Erholung (<math>&gt; 1</math> Woche) von Grad-3-Neutropenie oder rezidivierender Grad-3-Neutropenie Dosisreduzierung an Tag 1 nachfolgender Behandlungszyklen erwägen.</p>
Grad-3-ANC <sup>b</sup> ( $< 1.000$ bis $500/\text{mm}^3$ ) + Fieber $\geq 38,5$ °C und/ oder Infektion	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad $\leq 2$ unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Grad 4 <sup>a</sup>	Jederzeit: IBRANCE-Behandlung bis Erreichen von Grad $\leq 2$ unterbrechen. Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
<p>Gradabstufung nach CTCAE 4.0.</p> <p><sup>a</sup> Die Tabelle gilt für alle hämatologischen Nebenwirkungen außer Lymphopenie (sofern nicht mit klinischen Ereignissen wie z. B. opportunistischen Infektionen assoziiert).</p> <p><sup>b</sup> ANC: Grad 1: ANC <math>&lt; \text{LLN}-1.500/\text{mm}^3</math>; Grad 2: ANC <math>1000 - &lt; 1.500/\text{mm}^3</math>; Grad 3: ANC <math>500 - &lt; 1.000/\text{mm}^3</math>; Grad 4: ANC <math>&lt; 500/\text{mm}^3</math></p> <p>ANC: Gesamt-Neutrophilenzahl; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN: Lower Limit of Normal (unterer Grenzwert)</p>	

Tabelle 3-25: IBRANCE-Dosisanpassung und Dosismanagement – nicht-hämatologische Toxizität

CTCAE-Grad	Dosisanpassungen
Grad 1 oder 2	Keine Dosisanpassung erforderlich
Nicht-hämatologische Toxizität vom Grad $\geq 3$ (bei Fortbestehen trotz medizinischer Behandlung)	Unterbrechen bis Rückgang der Symptome auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad <math>\leq 1</math></li> <li>• Grad <math>\leq 2</math> (sofern nicht als Sicherheitsrisiko für den Patienten eingeschätzt)</li> </ul> Wiederaufnahme mit der nächstniedrigeren Dosierung.
Gradabstufung nach CTCAE 4.0 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Bei Patienten mit schwerer interstitieller Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis sollte IBRANCE endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Anpassung der IBRANCE-Dosis erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 75 mg IBRANCE (3/1 Schema, siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CrCl]  $\geq 15$  ml/min) ist keine Dosisanpassung von IBRANCE erforderlich. Bei Hämodialyse-Patienten liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung von Dosisanpassungen vor (siehe Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IBRANCE bei Kindern und Jugendlichen bis zum Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

IBRANCE ist zur oralen Anwendung vorgesehen. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2). Palbociclib sollte nicht

zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

IBRANCE-Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden (also vor der Einnahme nicht kauen, zerdrücken oder zerteilen). Zerbrochene, gerissene oder anderweitig beschädigte Tabletten dürfen nicht eingenommen werden.

### **Gegenanzeigen**

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

Die Anwendung von Arzneimitteln, die Johanniskraut enthalten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

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

#### *Prä- und perimenopausale Frauen*

Aufgrund des Wirkmechanismus von Aromatasehemmern ist eine ovarielle Ablation oder Suppression mit einem LHRH-Agonisten zwangsläufig, wenn prä- oder perimenopausale Frauen mit IBRANCE in Kombination mit einem Aromatasehemmer behandelt werden. Die Kombination von Palbociclib mit Fulvestrant bei prä- oder perimenopausalen Frauen wurde nur in Kombination mit einem LHRH-Agonisten untersucht.

#### *Kritische viszerale Erkrankung*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Palbociclib wurde bei Patienten mit kritischer viszeraler Erkrankung nicht untersucht (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

#### *Hämatologische Störungen*

Eine Dosisunterbrechung, Dosisreduzierung oder Dosisverzögerung wird zu Beginn der Behandlungszyklen bei Patienten empfohlen, die eine Neutropenie des Grads 3 oder 4 entwickeln. Es sollte eine angemessene Überwachung durchgeführt werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.8).

#### *Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis*

Schwere, lebensbedrohliche oder tödliche ILD und/ oder Pneumonitis können bei Patienten, die mit IBRANCE behandelt werden, auftreten, wenn eine Einnahme in Kombination mit einer endokrinen Therapie erfolgt.

In klinischen Studien (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3) entwickelten 1,4 % der mit IBRANCE behandelten Patienten eine ILD/ Pneumonitis jeglichen Grads. 0,1 % hatten eine ILD/ Pneumonitis des Grads 3. ILD/ Pneumonitis des Grads 4 oder tödliche Fälle wurden nicht berichtet. Weitere Fälle von ILD/ Pneumonitis wurden nach dem Inverkehrbringen beobachtet, darunter auch Todesfälle (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Patienten sollten auf Lungensymptome überwacht werden, die auf eine ILD/ Pneumonitis hinweisen könnten (z. B. Hypoxie, Husten, Dyspnoe). Bei Patienten mit neuen oder sich verstärkenden Atemwegssymptomen und Verdacht auf die Entwicklung einer ILD/ Pneumonitis sollte die Behandlung mit IBRANCE sofort unterbrochen und der Patient untersucht werden. Bei Patienten mit schwerer ILD oder Pneumonitis sollte IBRANCE endgültig abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### *Infektionen*

Aufgrund der myelosuppressiven Eigenschaften von IBRANCE können Patienten für Infektionen prädisponiert sein.

In randomisierten klinischen Studien traten Infektionen häufiger bei Patienten auf, die mit IBRANCE behandelt wurden, als Patienten, die in dem jeweiligen Vergleichsarm behandelt wurden. Infektionen des Grads 3 und 4 traten bei 5,6 % bzw. 0,9 % der Patienten auf, die in einer beliebigen Kombination mit IBRANCE behandelt wurden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und gegebenenfalls medizinisch behandelt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten vom behandelnden Arzt angehalten werden, Fieberepisoden unverzüglich zu melden.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sollte IBRANCE mit Vorsicht verabreicht werden, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2)

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte IBRANCE mit Vorsicht verabreicht werden, unter sorgfältiger Überwachung auf Toxizitätsanzeichen (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 5.2).

### *Gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren oder –Induktoren*

Starke Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren können zu erhöhter Toxizität führen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5). Während der Behandlung mit Palbociclib ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Inhibitoren zu vermeiden. Die gleichzeitige Anwendung sollte erst nach sorgfältiger Abwägung möglicher Vorteile und Risiken erfolgen. Sollte eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich sein, ist die IBRANCE-Dosis auf einmal täglich 75 mg herabzusetzen. Nach dem Absetzen des starken Inhibitors sollte die IBRANCE-Dosis (nach 3 bis 5 Halbwertszeiten des Inhibitors) auf die vor der Behandlung mit dem starken CYP3A-Inhibitor verwendete Dosis erhöht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren kann zu einer verminderten Palbociclib-Exposition führen und folglich ein Risiko für eine fehlende Wirksamkeit darstellen. Daher

sollte die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit starken CYP3A4-Induktoren vermieden werden. Für die gleichzeitige Anwendung von Palbociclib mit mäßig starken CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

#### *Frauen im gebärfähigen Alter oder deren Partner*

Frauen im gebärfähigen Alter oder deren männliche Lebenspartner sollten angewiesen werden, während der IBRANCE-Einnahme eine höchst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.6).

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Palbociclib wird vorwiegend durch die Enzyme CYP3A und Sulfotransferase (SULT) SULT2A1 metabolisiert. *In vivo* ist Palbociclib ein schwach zeitabhängiger CYP3A-Inhibitor.

#### ***Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Palbociclib***

##### *Wirkung von CYP3A-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 200 mg-Dosen Itraconazol mit einer 125 mg-Einzeldosis Palbociclib erhöhte die Palbociclib-Gesamtexposition ( $AUC_{inf}$ ) und die Maximalkonzentration ( $C_{max}$ ) um etwa 87 % bzw. 34 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125 mg-Einzeldosis Palbociclib.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/ Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol sowie der Verzehr von Grapefruit oder Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4).

Für schwache und mäßig starke CYP3A-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Wirkung von CYP3A-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 600 mg-Dosen Rifampin mit einer 125 mg-Einzeldosis Palbociclib verringerte die Palbociclib- $AUC_{inf}$  und die  $C_{max}$  um 85 % bzw. 70 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125 mg-Einzeldosis Palbociclib.

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Induktoren, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Carbamazepin, Enzalutamid, Phenytoin, Rifampin und Johanniskraut sollte vermieden werden (siehe Fachinformation Abschnitte 4.3 und 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer 400 mg-Dosen des mäßigen CYP3A-Induktors Modafinil mit einer 125 mg-Einzeldosis IBRANCE verringerte die Palbociclib- $AUC_{inf}$  und die  $C_{max}$  um 32 % bzw. 11 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung einer 125 mg-Einzeldosis IBRANCE. Für mäßig starke CYP3A-Induktoren sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

***Wirkung säurereduzierender Arzneimittel***

Im nüchternen Zustand hatte die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen des Protonenpumpeninhibitors (PPI) Rabeprazol mit einer einzelnen 125-mg-Tablette IBRANCE verglichen mit einer allein angewendeten 125-mg-Tablette IBRANCE keine Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von Palbociclib.

Aufgrund der im Vergleich zu PPI geringen Auswirkung von H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und lokalen Antacida auf den pH-Wert im Magen ist keine klinisch relevante Wirkung von H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und lokalen Antacida auf die Palbociclib-Exposition zu erwarten.

***Wirkungen von Palbociclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel***

Palbociclib ist nach einer täglichen Dosierung von 125 mg im *Steady State* ein schwacher, zeitabhängiger CYP3A-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Palbociclib-Dosen mit Midazolam erhöhte die AUC<sub>inf</sub> und C<sub>max</sub> von Midazolam um 61 % bzw. 37 % im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Midazolam.

Die Dosis sensitiver CYP3A-Substrate mit einem engen therapeutischen Index (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Everolimus, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus) muss unter Umständen bei gleichzeitiger Anwendung von IBRANCE reduziert werden, da IBRANCE deren Exposition verstärken kann.

***Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Letrozol***

Die Daten aus der Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen einer klinischen Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigten keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Letrozol bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel.

***Wirkung von Tamoxifen auf die Palbociclib-Exposition***

Die Daten aus einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gesunden männlichen Probanden ergaben für die gemeinsame Anwendung einer Einzeldosis Palbociclib mit mehreren Dosen Tamoxifen und die Anwendung von Palbociclib allein vergleichbare Palbociclib-Expositionen.

***Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Fulvestrant***

Die Daten einer klinischen Studie mit Brustkrebspatientinnen zeigten keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und Fulvestrant bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel.

***Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Palbociclib und oralen Kontrazeptiva***

Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Palbociclib und oralen Kontrazeptiva wurden nicht durchgeführt (siehe Fachinformation Abschnitt 4.6).

### ***In-vitro-Studien mit Transportproteinen***

Basierend auf *in-vitro*-Daten wird Palbociclib wahrscheinlich den intestinalen, durch P-Glykoprotein (P-gp) und das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) vermittelten Transport hemmen. Daher kann die gemeinsame Anwendung von Palbociclib mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp (z. B. Digoxin, Dabigatran, Colchicin) oder BCRP (z. B. Pravastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazin) sind, möglicherweise deren therapeutische Wirkung und Nebenwirkungen verstärken.

Basierend auf *in vitro*-Daten wird Palbociclib möglicherweise die Aufnahme des Transporters für organische Kationen (OCT1) hemmen und dadurch die Exposition der Wirkstoffsubstrate dieses Transporters erhöhen (z. B. Metformin).

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

#### *Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen*

Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten während und mindestens 3 Wochen (Frauen) bzw. 14 Wochen (Männer) nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden, siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

#### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Palbociclib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3). Die Anwendung von IBRANCE während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

#### *Stillzeit*

Es liegen keine Studien bei Menschen oder Tieren zu den Auswirkungen von Palbociclib auf die Milchproduktion, das Vorhandensein in der Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf das gestillte Kind vor. Es ist nicht bekannt, ob Palbociclib in die Muttermilch übergeht. Mit Palbociclib behandelte Frauen sollten nicht stillen.

#### *Fertilität*

In nicht-klinischen Reproduktionsstudien wurden keine Auswirkungen auf die Zyklusdauer (weibliche Ratten) oder auf Paarungsleistung und Fertilität bei (männlichen oder weiblichen) Ratten festgestellt. Beim Menschen liegen jedoch keine klinischen Daten über die Auswirkungen auf die Fertilität vor. Basierend auf Erkenntnissen über die männlichen Fortpflanzungsorgane (Degeneration der Hodenkanälchen, epididymale Hypospermie, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Prostatasekretion) aus nicht-klinischen Sicherheitsstudien kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Palbociclib beeinträchtigt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3). Daher sollten Männer vor Beginn einer IBRANCE-Behandlung eine Spermakonservierung in Betracht ziehen.

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

IBRANCE hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. IBRANCE kann jedoch zu Fatigue führen, und Patienten sollten daher beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten lassen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) sowie Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation (*European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information*) von Palbociclib entnommen (2):

Annex IIB:

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

Annex IIC:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic safety update reports (PSURs)]

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die folgenden Angaben finden sich nicht in Annex IV (Zulassung unter besonderen Bedingungen), sondern in Annex IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Produktinformation (EPAR – Product Information) (2). Ein Annex IV wurde für Palbociclib nicht erstellt.

Annex IID:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risk Management Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 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.*

In der nachfolgenden Tabelle 3-26 werden wichtige identifizierte Risiken, wichtige potenzielle Risiken und fehlende Informationen als vorgeschlagene Maßnahmen zur Arzneimittelsicherheit zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-26: Tabellarische Zusammenfassung des Risikomanagementplans (3)

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
<b>Wichtiges identifiziertes Risiko: keins</b>		
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
<b>Reproduktions- und Entwicklungs-toxizität</b>	<p><b>Routineaktivitäten zur Risikominimierung</b></p> <p><b>Fachinformation, Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:</b></p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung bei Männern und Frauen</u></p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten während und mindestens 3 Wochen (Frauen) bzw. 14 Wochen (Männer) nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden, siehe Abschnitt 4.5).</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p>Bisher liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Palbociclib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von IBRANCE während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.</p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p>Es liegen keine Studien bei Menschen oder Tieren zu den Auswirkungen von Palbociclib auf die Milchproduktion, das Vorhandensein in der Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf das gestillte Kind vor. Es ist nicht bekannt, ob Palbociclib in die Muttermilch übergeht. Mit Palbociclib behandelte Frauen sollten nicht stillen.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>In nichtklinischen Reproduktionsstudien wurden keine Auswirkungen auf die Zyklusdauer (weibliche Ratten) oder auf Paarungsleistung und Fertilität bei (männlichen oder weiblichen) Ratten festgestellt. Beim Menschen liegen jedoch keine klinischen Daten über die Auswirkungen auf die Fertilität vor. Basierend auf Erkenntnissen über die männlichen Fortpflanzungsorgane (Degeneration der Hodenkanälchen, epididymale</p>	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanz</p> <p>Zusätzliche Aktivitäten: keine vorgesehen</p>

	<p>Hypospermie, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Prostatasekretion) aus nicht-klinischen Sicherheitsstudien kann die männliche Fertilität durch die Behandlung mit Palbociclib beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollten Männer vor Beginn einer IBRANCE-Behandlung eine Spermakonservierung in Betracht ziehen.</p> <p><b>Fachinformation, Abschnitt 5.3, Präklinische Daten zur Sicherheit:</b></p> <p><u>Beeinträchtigung der Fertilität</u></p> <p>Palbociclib hatte keinen Effekt auf das Paarungsverhalten oder die Fertilität weiblicher Ratten bei Dosierungen bis zu 300 mg/kg/Tag (etwa die 3-fache humane klinische Exposition gemäß AUC), und es wurden keine unerwünschten Effekte auf weibliche Reproduktionsgewebe in Prüfungen der Toxizität bei wiederholter Anwendung mit bis zu 300 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 3 mg/kg/Tag bei Hunden beobachtet (etwa die 5- beziehungsweise 3-fache humane klinische Exposition gemäß AUC).</p> <p>Palbociclib hat vermutlich das Potenzial zur Beeinträchtigung der männlichen Zeugungsfähigkeit und Fertilität (basierend auf nicht-klinischen Erkenntnissen über Ratten und Hunde). Palbociclib-bezogene Ergebnisse der Hoden, Nebenhoden, Prostata und Samenblase beinhalteten vermindertes Organgewicht, Atrophie oder Degeneration, Hypospermie, intratubuläre Zelltrümmer, verringerte Spermienbeweglichkeit und -dichte sowie verminderte Sekretion. Diese Befunde wurden bei Ratten und/ oder Hunden bei Expositionen festgestellt, die im Vergleich zur humanen klinischen Exposition gemäß AUC <math>\geq 9</math>-mal höher oder subtherapeutisch waren. Eine teilweise Reversibilität der Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane wurde bei Ratten und Hunden nach einer 4- und 12-wöchigen Dosisabsetzung beobachtet. Trotz dieser Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane gab es keine Effekte auf die Paarung oder Fertilität bei männlichen Ratten bei Expositionen, die 13-mal höher als die humane klinische Exposition (basierend auf der AUC) waren.</p> <p><u>Entwicklungstoxizität</u></p> <p>Palbociclib ist ein reversibler Inhibitor der Zyklin-abhängigen Kinasen 4 und 6, die beide an der Regulation des Zellzyklus beteiligt sind. Daher besteht bei Anwendung während der Schwangerschaft möglicherweise das Risiko einer fetalen Schädigung. Palbociclib wirkte bei trächtigen Tieren fetotoxisch. Eine gesteigerte Häufigkeit einer Skelettvariation (größere Häufigkeit einer Rippe am siebten Nackenwirbel) wurde</p>	
--	--	--

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	<p>unter <math>\geq 100</math> mg/kg/Tag bei Ratten beobachtet. Verminderte fetale Körpergewichte wurden bei einer maternal toxischen Dosis von 300 mg/kg/Tag bei Ratten (dreifache klinische Exposition beim Menschen gemäß AUC), und eine gesteigerte Häufigkeit von Skelettvariationen, einschließlich kleiner Phalangen an Vordergliedmaßen, wurden bei einer maternal toxischen Dosis von 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen beobachtet (vierfache klinische Exposition beim Menschen gemäß AUC). Die tatsächliche fetale Exposition und Plazentagängigkeit wurden nicht untersucht.</p> <p><b>Packungsbeilage</b>  <b>Schwangerschaft und Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit</b>  Nehmen Sie IBRANCE nicht ein, wenn Sie schwanger sind.  Während der Einnahme von IBRANCE sollten Sie nicht schwanger werden.  Besprechen Sie geeignete Maßnahmen zur Schwangerschaftsverhütung mit Ihrem Arzt, wenn die Möglichkeit besteht, dass Sie oder Ihre Partnerin schwanger werden könnten.  Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.  Frauen im gebärfähigen Alter, die dieses Arzneimittel einnehmen, oder deren männliche Partner sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethoden wie Kondom und Diaphragma). Solche Methoden sollten während der Behandlung und mindestens 3 Wochen (bei Frauen) bzw. 14 Wochen (bei Männern) nach Abschluss der Behandlung angewendet werden.</p> <p><u>Stillzeit</u>  Sie dürfen nicht stillen, während Sie IBRANCE einnehmen. Es ist nicht bekannt, ob IBRANCE in die Muttermilch übergeht.</p> <p><u>Fortpflanzungsfähigkeit</u>  Palbociclib könnte die Zeugungsfähigkeit bei Männern vermindern.</p> <p>Aus diesem Grund sollten Männer vor der Einnahme von IBRANCE eine Spermakonservierung in Betracht ziehen.</p>	

Sicherheitsaspekt	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine und zusätzlich)	Vorgeschlagene Aktivitäten der Pharmakovigilanz (Routine und zusätzlich)
	Zusätzliche Aktivitäten Keine vorgesehen	
<b>Fehlende Informationen: keine</b> AUC: Area Under the Curve; kg: Kilogramm; mg: Milligramm		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Quellen für die in dem Abschnitt 3.4 dargestellten Informationen dienten der mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur abgestimmte RMP (3) sowie die Fachinformation für IBRANCE®-Filmtabletten (4) und die Produktinformation des EPAR für IBRANCE (2).

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EVER Neuro Pharma GmbH. Fachinformation Fulvestrant EVER Pharma 250 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Information: Juli 2020.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Ibrance: EPAR - Product Information. Stand: Juli 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ibrance-epar-product-information_de.pdf). [Zugriff am: 01.04.2022]
3. Pfizer Limited. EU Risk Management Plan for Palbociclib (Version 1.9). Februar 2022.
4. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 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 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-27: 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	<p>„Vor Beginn der IBRANCE-Behandlung und zu Beginn jedes Zyklus sowie am 15. Tag der ersten 2 Behandlungszyklen und sofern klinisch indiziert, sollte eine Kontrolle des großen Blutbildes erfolgen.</p> <p>Bei Patienten mit Neutropenie maximal des Grads 1 oder 2 in den ersten 6 Zyklen sollten für nachfolgende Zyklen alle 3 Monate Kontrollen des großen Blutbildes erfolgen, jeweils zu Beginn jedes Zyklus und sofern klinisch indiziert.</p> <p>Für die Behandlung mit IBRANCE werden Gesamt-Neutrophilenzahlen (Absolute Neutrophil Counts, ANC) von <math>\geq 1.000/\text{mm}^3</math> und Thrombozytenzahlen von <math>\geq 50.000/\text{mm}^3</math> empfohlen.“ (S. 1 Abschnitt 4.2)</p>	ja
ANC: Gesamt-Neutrophilenzahl; $\text{mm}^3$ : Kubikmillimeter			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation IBRANCE<sup>®</sup> ist Juli 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.

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

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

Als Quelle wurde die EBM-Version von 2022/ 2. Quartal 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 Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib) 75/ 100/ 125 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2022. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 13.04.2022]