

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

*Adjuvante Behandlung von Hormonrezeptor-positivem,
humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-
negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen
Stadium mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit
einer endokrinen Therapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	15
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	53
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	65
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	65
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	82
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	98

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	99
3.6.1	Referenzliste für Abschnitt 3.6.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs	25
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC	27
Tabelle 3-3: Empfehlungen der AGO für die initiale adjuvante endokrine Therapie.....	34
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2021-2023	39
Tabelle 3-5: Brustkrebsinzidenz in Deutschland für die Jahre 2015-2019	40
Tabelle 3-6: 2-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate	41
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate	42
Tabelle 3-8: Inzidenz von Brustkrebs für die Jahre 2026-2031	43
Tabelle 3-9: 2-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs für die Jahre 2026-2031	43
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-11: Ermittlung der Zielpopulation: Prä- und postmenopausale Frauen (IQVIA- Datenbank)	47
Tabelle 3-12: Ermittlung der Zielpopulation: Prä- und postmenopausale Frauen (Validierung durch ADELPHI-Studie)	49
Tabelle 3-13: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
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)	66
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	76
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	77
Tabelle 3-22: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-3-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie ^a (N=3.559) und nach der Markteinführung.....	88
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP.....	93

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 97

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Weltweite Krebsinzidenz bei Frauen 2022	38
Abbildung 2: Weltweite Krebsmortalität bei Frauen 2022	38
Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C50) in Deutschland 2021-2023.....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALN	Axilläre Lymphknoten (Axillary Lymph Node)
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Counts)
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
ATAC	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
ATE	Arterielle thromboembolische Ereignisse
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
BRCA1 und 2	Breast Cancer 1 und 2
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor (Cyclin-dependent Kinases 4/6-Inhibitor)
Cm	Zentimeter
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CT	Computertomografie
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DL	Deziliter
DSP	Disease-Specific Programme™
EAT	Erweiterte adjuvante Therapie
eBC	Früher Brustkrebs (Early Breast Cancer)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)

Abkürzung	Bedeutung
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
ESR1	Estrogen Receptor 1
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EU-RMP	EU-Risiko-Management-Plan (Risk-Management-Plan)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GM	German Modification
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDC	Invasives duktales Karzinom
IDFS	Invasives krankheitsfreies Überleben (Invasive Disease-Free Survival)

Abkürzung	Bedeutung
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IU	International Unit
I.m.	Intramuskulär
ISH	In situ Hybridisierung
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Antigen Ki (Kiel)-67
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LoE	Oxford Levels of Evidence
m	Männlich
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Market Authorisation Holder)
MATE	Multidrug and Extrusion Toxin Protein
MBC	Metastasierter Brustkrebs
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSAI	Nicht-steroidaler Aromataseinhibitor
NTRK	Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase
OCT2	Organic Cation Transporter 2
OFS	Suppression der Ovarialfunktion (Ovarial Function Suppression)
PAES	Post Authorisation Efficacy Study

Abkürzung	Bedeutung
PALB2	Partner and Localiser of BRCA2
PARPPi	Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren
P-gp	P-Glycoprotein
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGR	Progesteronrezeptor
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
POETIC	Peri-Operative Endocrine Therapy - Individualising Care
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RKI	Robert Koch-Institut
RWE	Real-World Evidence
S.c.	Subkutan
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STEEP	Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
TRM	Tumorregister München
TVT	Tiefe Venenthrombose
UICC	Union for International Cancer Control
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
w	weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abkürzung	Bedeutung
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
WSG	West German Study Group
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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 GKV (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem luteinisierenden Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Agonisten kombiniert werden (1).

Abemaciclib ist zudem zugelassen in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden (1).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Brustkrebs im frühen Stadium und umfasst die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib im Anwendungsgebiet (AWG) A bei erwachsenen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs. Im Zuge einer initialen Nutzenbewertung hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 20. Oktober 2022 den Beschluss zu Abemaciclib in der adjuvanten Therapie bis zum 01. Juli 2025 für die folgenden Teilpopulationen befristet: Prämenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko (Teilpopulation A1) und postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko (Teilpopulation A2).

Für Männer mit einem HR-positiven, HER2-neagtiven Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko (Teilpopulation A3) hatte der G-BA im Zuge des Beschlusses vom 20.10.2022 keine Befristung ausgesprochen, da aus Sicht des G-BA die bewertungsrelevante Studie monarchE aufgrund der geringen Anzahl an Patienten keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzen liefert.

Entsprechend sind ausschließlich die Teilpopulationen A1 und A2 Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) definiert im Einklang mit der aktuellen Beschlussfassung des G-BA im AWG die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wie folgt (2):

A1: Prämenopausale Frauen

- Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion), oder
- Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie, oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn- BreastCancer 1 und 2 [BRCA1/2]-Mutationen), oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)

A2: Postmenopausale Frauen

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder

- Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie, oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen, oder
- Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

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).

Gegenstand des vorliegenden Modul 3 A ist die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von prämenopausalen und postmenopausalen Frauen mit HR-positivem / HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohem Rezidivrisiko.

Am 7. Oktober 2020 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-220) mit dem G-BA statt, infolgedessen die ZVT für das AWG wie folgt für die entsprechenden Teilpopulationen bestimmt wurde (3):

A1: Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko:

- Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen

A2: Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko:

- Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)

A3: Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko:

- Tamoxifen

Erläuterung des G-BA: Von dieser Informationsgrundlage ausgehend wurde bei der Bestimmung der ZVT zunächst nach Menopausenstatus differenziert, da sich prä- und postmenopausale Frauen physiologisch sowie pathophysiologisch, u. a. im Krankheitsverlauf

und der Symptomlast, unterscheiden. Zudem bestehen in den Leitlinien distinkte Therapieempfehlungen für beide Gruppen. Ferner wird für das vorliegende AWG davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie - sofern angezeigt - abgeschlossen ist.

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) und der deutschen S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2025 sowie im Einklang mit der aktuellen Beschlussfassung des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib wird die ZVT für die Teilpopulation A1 (Prämenopausale Frauen mit HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko) um die Option eines Aromataseinhibitors (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) erweitert (2, 4, 5).

Insbesondere die Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sprechen sich für die Aufnahme von Aromatasehemmern unter Ovarialsuppression als ZVT aus und weisen darauf hin, dass aktuell bereits mindestens 60% der prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs und erhöhtem Risiko entsprechend behandelt werden (6). Da die Aromatasehemmer ungeachtet des Menopausenstatus einen derart hohen Stellenwert in der Versorgung einnehmen, sollten sie sowohl für post- als auch prämenopausale Frauen als ZVT berücksichtigt werden. Dieser Einschätzung folgend, wurden Aromatasehemmer vom G-BA im Beschluss zum Nutzenbewertungsverfahren von Ribociclib im vergleichbaren AWG als ZVT für prämenopausale Patientinnen ergänzt (7).

Für beide Teilpopulationen wird zudem gemäß Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie als weitere ZVT aufgenommen (4). Gleiches gilt für Olaparib, das ebenfalls gemäß Empfehlung der S3-Leitlinie und in Übereinstimmung mit der aktuellen Beschlussfassung des G-BA im AWG, bei Vorliegen einer Keimbahn-Breast Cancer 1 und 2 (BRCA1/2)-Mutation als Monotherapie in Kombination mit einer endokrinen Therapie eine weitere ZVT darstellt (7).

Die Grundlage für die europäische Zulassung von Abemaciclib bildet die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie monarchE (I3Y-MC-JPCF), die Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie im Vergleich zu einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem,

HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko eines Rezidivs untersucht.

Die Patienten in beiden Behandlungsarmen der monarchE-Studie erhalten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach Wahl des Arztes, z. B. Tamoxifen und/oder einen der Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol oder Exemestan, mit oder ohne Suppression der Ovarialfunktion (OFS) gemäß Standardpraxis. Die Wahl der endokrinen Standardtherapie wird dabei primär durch den Menopausenstatus bestimmt (8).

Die monarchE-Studie richtet sich somit nach den geltenden Leitlinien und folgt den aktuellen Empfehlungen der AGO und der deutschen S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2025, die detailliert in Abschnitt 3.2.2 aufgeführt sind (4, 5, 9).

Aufgrund des Studiendesigns und der Durchführung stellt die monarchE eine adäquate Studie dar, die zur Bestimmung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie für das vom G-BA genannte AWG herangezogen werden kann. Lilly folgt bzgl. der Darstellung der Studienergebnisse dem G-BA und leitet den Zusatznutzen für Frauen getrennt nach Menopausenstatus im Vergleich zu den vom G-BA in der aktuellen Beschlussfassung im Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib vorgegebenen ZVT ab.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf der Fachinformation von Abemaciclib (1), der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (3), den tragenden Gründen zum Beschluss von Ribociclib und dem zugehörigen Wortprotokoll der Anhörung, sowie den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien (4, 5, 9).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften

- Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11537/2025-06-05_AM-RL-XII_Ribociclib_D-1137_TrG.pdf. [Zugriff am: 22.07.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-220. Abemaciclib zur adjuvanten Behandlung des HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 7. Oktober 2020.
 4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 5.0 - Dezember 2025, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2025.
 5. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2025 [aktualisiert 01.08.2024]; Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdat.pdf.
 6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ribociclib (D-1137) - Stenografisches Wortprotokoll. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1157/2025-04-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-1137.pdf. [Zugriff am: 22.07.2025]
 7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7240/2025-06-05_AM-RL-XII_Ribociclib_D-1137.pdf. [Zugriff am: 22.07.2025]
 8. Eli Lilly and Company. Protocol I3Y-MC-JPCF(e): A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer. 2019.
 9. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios C, Bergh J, Burstein H, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2024;35(2):159-82.

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Definition und Häufigkeit der Erkrankung

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, humanem HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (1). Die relevante Zielpopulation für das vorliegende Dossier umfasst prä- und postmenopausale Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko.

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

Die Begriffe LHRH und Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) werden im Folgenden wie im gesamten Dossier synonym verwendet. Wörtliche Zitate aus FI werden jedoch unverändert übernommen.

Im Dossier werden bei klar zuzuordnenden Patienten/Patientinnengruppen bzw. Populationen die Begriffe entsprechend des tatsächlichen Geschlechts verwendet. Bei gemischten Populationen bzw. geschlechterunabhängigen Erläuterungen wird der Begriff Patienten verwendet.

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

Während die Mehrzahl der Tumoren in der Brust sich bei Untersuchungen als benigne herausstellt, gehen die malignen Tumore fast immer vom Drüsenanteil der Brust aus. Lobuläre Karzinome entstehen in den Drüsenläppchen, während sich duktale Karzinome in den Milchgängen entwickeln (3). Histologisch dominiert das invasiv duktale Karzinom (IDC, nach

der Klassifikation [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10: C50.0-50.9] als nicht-spezifischer Typ bezeichnet), gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen und dem medullären Karzinom.

Weltweit war Brustkrebs im Jahr 2022 bei Frauen die häufigste Krebserkrankung mit geschätzten 2.296.840 neu diagnostizierten Fällen. Bezogen auf beide Geschlechter stellt Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Lungenkarzinom dar (4, 5).

Mit rund 75.000 Neuerkrankungen jährlich (bezogen auf das Jahr 2023) ist Brustkrebs auch in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mindestens 6.500 in situ Tumore (Duktales Carcinoma in situ, DCIS). Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt daran etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens. 15% der betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre (2).

Insgesamt liegt die Lebenszeitwahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, für im Jahr 2008 in Deutschland geborene Mädchen bei 9% (6).

Ätiologie/Pathogenese

Brustkrebs ist eine heterogene Erkrankung. Biologisch verschiedene Subtypen korrelieren mit einer genetischen Belastung und dem Risiko für präkanzeröse Veränderungen. Sie sind zunehmend relevant für die Prognose und prädiktiv für den Einsatz unterschiedlicher Therapiestrategien (6).

Die Ätiologie von Brustkrebs ist weitgehend unbekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen (Multi-Step-Karzinogenese) handelt. In etwa 25-30% der familiär gehäuft auftretenden Fälle liegt der genetischen Belastung eine Veränderung der Reparaturgene, der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene BRCA1 und 2, zugrunde (2, 6, 7).

Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation erkranken statistisch gesehen etwa 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko und haben ein lebenslanges Risiko von durchschnittlich 60%, an Brustkrebs zu erkranken. Zudem konnten mittlerweile auch weitere Risikogene identifiziert werden (7). Aktuell können ca. 50% der familiär gehäuften Mammakarzinome anhand bekannter genetischer Veränderungen erklärt werden.

Die Mehrheit der Brusttumore entsteht jedoch nach dem derzeitigen Stand der Erkenntnis spontan durch somatische Mutation (8).

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind weiterhin nicht vollständig geklärt. Es wurden jedoch multiple Risikofaktoren identifiziert, die die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Brustkrebs beeinflussen (9-12).

Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind z. B.:

- Lebensalter: Der wichtigste Risikofaktor für Brustkrebs ist weiterhin das Lebensalter. Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter an (Diagnose der Mehrzahl der invasiven Brustkrebsfälle bei Frauen über 55 Jahre) (13)
- Geschlecht: 100-fach häufigeres Auftreten bei Frauen als bei Männern (2, 13)
- Späte Menopause: Alter bei Beginn ≥ 55 Jahre. Eine hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens erhöht das Risiko (14)
- Exposition gegenüber einer Hormontherapie: Östrogen- und Progestin-Exposition (15-18)
- Gewicht und Bewegung: Übergewicht und mangelnde Bewegung (19, 20)
- Dichte des Brustgewebes: hohe mammografische Dichte (13, 17, 21)
- Menstruation: frühe Menarche (Alter bei Beginn ≤ 12 Jahre) (22)
- Behandlung mit oralen Kontrazeptiva (23-26)
- Eine geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit (13, 27, 28)
- Diethylstilbestrol-Exposition (13, 29, 30)
- Genetische Faktoren (31), spezielle Erbgutvarianten, die zum Brustkrebsrisiko beitragen (Single Nucleotide Polymorphisms) (7, 32), mit genetischen Mutationen, wie z. B. BRCA1, BRCA2, partner and localiser of BRCA2 (PALB2), RAD51 (33)
- Familiäre Brustkrebsanamnese (13, 31). Rund 30% aller Frauen mit Brustkrebs in Deutschland weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung (7)
- Benigne Brusterkrankung in der Anamnese (34-36)
- Exposition gegenüber Bestrahlung (37, 38)
- Ethnizität: Bei weißen Frauen ist die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken etwas höher als bei schwarzen, hispanischen und asiatischen Frauen. Schwarze Frauen haben jedoch ein höheres Risiko an aggressivem Brustkrebs zu erkranken (39)
- Konsum von Alkohol (40)
- Typ-2-Diabetes mellitus (33)

Protektive Faktoren gegen Brustkrebs sind z. B.:

- Längeres Stillen (13, 23)
- Schwangerschaften und Geburten im jungen Lebensalter (13)
- Körperliche Aktivität (13, 41-43)

Geschlechts und altersspezifische Besonderheiten

Brustkrebs tritt wie bereits beschrieben nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Für Deutschland liegen gemäß dem Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2023 die Neuerkrankungsraten für Frauen mehr als 100-fach höher als für Männer und das mittlere Erkrankungsalter bei 65 Jahren für Frauen und bei 71 Jahren für Männer (2).

Diagnostik und Screening

Brustkrebs wird am häufigsten über Screening-Programme, das gesetzliche Krebsfrüherkennungsprogramm oder Selbst-Untersuchungen der Brust entdeckt. Als Screening steht in Deutschland das Mammografie-Screening für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr zur Verfügung (7).

Die Mammografie ist die am häufigsten genutzte Methode zur Erkennung von Brustkrebs und senkt laut evidenzbasierten Belegen die Mortalität bei Frauen mit Brustkrebs im Alter von 50-69 Jahren. Wie bei jeder effektiven Früherkennung besteht jedoch das Risiko für Diagnosen von klinisch nicht relevanten Tumoren im Sinne von Überdiagnosen. Der Nutzen der Mammografie für Frauen im Alter von 40-49 Jahren ist nicht gesichert. Selbstuntersuchungen der Brust konnten keinen Mortalitätsvorteil aufzeigen.

Technologien wie Ultraschall, Magnetresonanztomografie (MRT) und molekulare Bildgebung der Brust werden zusätzlich zur Mammografie durchgeführt, stellen jedoch kein Screening-Instrument für die Durchschnittsbevölkerung dar (44).

Die finale Diagnosestellung basiert schließlich auf einer klinischen Untersuchung in Kombination mit einer Bildgebung und wird durch eine pathologische Bewertung bestätigt. Die Bildgebung schließt eine bilaterale Mammografie sowie eine Ultraschalluntersuchung der Brust und regionaler Lymphknoten ein. Ein MRT der Brust wird bei speziellen Situationen in Betracht gezogen (45).

Wenn ein metastasiertes Stadium vermutet wird, werden weitere Untersuchungen wie die Computertomografie (CT) von Thorax/Abdomen/Becken, MRT oder Skelettszintigrafien durchgeführt (7, 45).

Die European Society of Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines zur Diagnose, Behandlung und Follow-up des frühen Brustkrebses nennen zur Beurteilung des Primärtumors neben der körperlichen Untersuchung Mammografie, Ultraschall, für bestimmte

Situationen MRT, die Stanzbiopsie mit der pathologischen Bestimmung der Histologie, des Gradings, sowie die Bestimmung des jeweiligen Status für den Östrogenrezeptor (ER), Progesteronrezeptor (PGR), HER2 und das Antigen Ki (Kiel)-67 (Ki67). Dabei werden die Anzahl der betroffenen regionalen Lymphknoten, Tumorgröße, Tumorphistologie, die Expression von ER/PGR, HER2 sowie Proliferationsmarker wie Ki67, Grading und das Vorliegen von peritumorale vaskulärer Invasion als die relevantesten prognostischen Faktoren bei frühem Brustkrebs beschrieben (45).

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollen beim invasiven Brustkrebs in der Primärdiagnostik der ER- und PGR-Status sowie der HER2-Status vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie bestimmt werden. Die Bestimmung des ER/PGR-Status soll immunhistochemisch erfolgen. Ein Tumor wird als ER/PGR-positiv angesehen, wenn mindestens 1% der untersuchten Tumorzellkerne positiv für einen der Hormonrezeptoren sind (7). Die Leitlinien empfehlen ebenfalls eine Immunhistochemie (IHC) und ggf. zusätzlich eine in situ Hybridisierung (ISH) für die Bestimmung der HER2-Expression. Der festgestellte HER2-Status kann als positiv, negativ, zweideutig oder als nicht bestimmbar eingestuft werden (46). Als HER2-positiv galten bisher Tumoren mit einem IHC Wert von 3+ oder 2+ und einer HER2-Genamplifikation in der ISH, während Tumoren mit IHC Werten von 0, 1+ und 2+ ohne HER2-Genamplifikation in der ISH als HER2-negativ definiert wurden. Neuerdings wird bei den vormals HER2-negativen Tumoren zwischen HER2-low (IHC 1+ oder 2+/ISH negativ) und HER2-zero (IHC 0) unterschieden (47, 48).

Klinisches Bild

Das Krankheitsbild wird zunächst bestimmt von lokalen Symptomen der Brust wie tastbaren Knoten, Hautveränderungen oberhalb des Tumors einschließlich der sogenannten Oranenhaut (peau d'orange), Einziehung der Haut, Konturveränderungen, Asymmetrie der Brust, Einziehung der Mamille, Sekretion oder Blutung aus der Mamille oder Rötung und Überwärmung beim so genannten inflammatorischen Brustkrebs. Weitere lokale Symptome sind tastbar vergrößerte Lymphknoten in Axilla oder der Supraklavikularregion. Seltener werden ein fortgeschrittenes Karzinom mit Ausbreitung auf die Brustwand (cancer en cuirasse) und Ulzerationen beobachtet. Allgemeinsymptome fehlen in frühen Stadien (6).

Verlauf der Erkrankung

Die große Mehrheit der Patienten mit Brustkrebs (ca. 90%) werden in frühen Tumorstadien diagnostiziert (49). Ein Rezidiv kann jedoch insbesondere beim HR-positiven Mammakarzinom auch viele Jahre nach der initialen Therapie auftreten (50). Beim Begriff Rezidiv ist zwischen einem Lokalrezidiv in der Brust bzw. Brustwand, welches i. d. R. kurativ behandelt werden kann, und dem Fernrezidiv, d. h. dem Vorliegen von Metastasen, zu unterscheiden. Letzteres ist i. d. R. nicht heilbar und wird palliativ behandelt (6). Insgesamt erfahren etwa 20% der Patienten mit HR-positivem frühem Brustkrebs nach einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie mit kurativer Intention ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium (51). Bei Hochrisiko-Patientinnen trifft dies sogar auf knapp 30% zu (52).

Für Patienten mit nodal-positivem, HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium zeigt ein systematischer Review mit Meta-Analyse, der sowohl randomisierte Studien als auch Real-World Evidence (RWE)-Studien einschloss, dass rund eine von sechs Frauen (17,2 %) innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv entwickelt oder verstirbt (53).

Belastung durch die Erkrankung/Lebensqualität

Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium weisen generell eine bessere Lebensqualität (QoL) mit höheren Baseline Funktions-Scores und eine niedrigere Prävalenz von Symptomen auf als solche im fortgeschrittenen Stadium (54). Dennoch wird die QoL durch zahlreiche patientenbezogene, krankheits- und behandlungsbedingte Faktoren beeinflusst. Dazu zählen eine Verschlechterung des körperlichen und emotionalen Wohlbefindens sowie die Notwendigkeit der Bewältigung von Symptomen durch die Tumorerkrankung und Nebenwirkungen durch die Therapie wie z. B. Schmerzen, Fatigue, Depression und Angst. Eine Beeinträchtigung der sozialen Funktionen wie auch der Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens kann ebenfalls eingeschlossen sein (55, 56). Zudem sollte ein möglicher negativer Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patientinnen berücksichtigt werden (56, 57).

Bereits zum Zeitpunkt der initialen Diagnose weisen Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium durchschnittlich ein bis zwei Krankheitszeichen auf, wie Erhebungen im Rahmen einer ADELPHI-Studie zeigen. Am häufigsten treten dabei Knoten in der Brust oder unter den Armen auf (52% bzw. 62% der Fälle mit nodal-positiven Tumoren), gefolgt von weiteren Veränderungen der Brust (z. B. Schwellungen, Größenveränderungen, Anomalien der Brustwarzen oder Brustschmerzen) sowie allgemeineren Krankheitszeichen wie Fatigue und Gewichtsverlust. Infolge der Therapie kommt es bei etwa einem Drittel der Patienten zu Nebenwirkungen, wobei Übelkeit, Gelenk- oder Muskelschmerzen, Fatigue und Haarausfall am häufigsten berichtet werden (56).

Trotz dieser Belastungen zeigen Real-World Untersuchungen bei prä- und postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium, dass ein Großteil der Patientinnen drei Jahre nach Beginn der systemischen Therapie von erheblichen Verbesserungen der allgemeinen Lebensqualität berichtet. Diese Verbesserungen betreffen insbesondere das funktionelle und körperliche Wohlbefinden sowie die Nebenwirkungen der systemischen Behandlung und depressive Symptome. Gleichzeitig berichtet jedoch die Hälfte aller Patientinnen von einer Verschlechterung ihres Zustands hinsichtlich des sozialen und familiären Wohlbefindens sowie in Bezug auf Armsymptome, endokrine Symptome und Symptome der Neurotoxizität (55).

Bei der Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie ist zudem zu berücksichtigen, dass beobachtete Veränderungen – insbesondere Verschlechterungen – sowohl dauerhaft als auch vorübergehend sein können. Vorübergehende Beeinträchtigungen der Lebensqualität rühren dabei oft von Symptomen her, die vor allem zu Beginn der Therapie auftreten und durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement oder Dosisanpassung jedoch gut in den Griff zu bekommen sind (58).

ICD-10-GM-Klassifikation

Brustkrebs wird nach der ICD-10-German Modification (GM), als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, Mamma) kodiert und erfasst (59).

Klassifikation: Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung

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

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die UICC aktualisieren die TNM-Klassifikation in regelmäßigen Abständen (60).

Die folgende Tabelle 3-1 zeigt die TNM-Klassifikation für Brustkrebs, 8. Auflage (61) basierend auf der deutschen S3-Leitlinie (7).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs

T = Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhaltspunkt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor Anmerkung: Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden. Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein.
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben

T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N= Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N= Regionäre Lymphknoten	
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
M = Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
AJCC: American Joint Committee on Cancer; DCIS: Duktales Carcinoma in situ; LCIS: Lobuläres Carcinoma in situ; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen	
Quellen: (7, 61)	

Zur Stadieneinteilung wird ebenfalls das System der UICC genutzt, deren Vorgaben festlegen, welchem Tumorstadium die jeweils vorliegende Kombination der T-, N- und M-Kategorien entspricht (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1
* (schließt T1 mit ein)			
TNM: Tumor-Node-Metastasis; UICC: Union for International Cancer Control			
Quellen: (7)			

In die monarchE-Studie wurden Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv eingeschlossen, definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (ALN) oder 1-3 positive ALN bei mindestens einem der folgenden Kriterien: Grad 3 Tumor, Tumorgröße ≥ 5 cm (Studienkohorte 1: unabhängig vom Ki67-Status), oder für die Studienkohorte 2: Patienten mit mindestens einem positiven ALN und Ki67 $\geq 20\%$ und ohne G3 und Tumorgröße ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA-IIIIC) (62).

Histopathologisches Grading

Das histopathologische Tumorgrading beschreibt das Ausmaß der Veränderung der Tumorzelle im Vergleich zur Ursprungszelle. Es ist prognostisch bzgl. der Aggressivität bzw. der Malignität des Tumors. Das Grading reicht von Grad 1 (niedrig-maligne; gut-differenziert) bis Grad 3 (hoch-maligne; schlecht-differenziert) (63, 64). Das Grading stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar und bestimmt häufig die Behandlung mit (65).

Prognostische und prädiktive Faktoren

Neben der Tumorgröße, dem Ausmaß und der Ausbreitung des Tumors in die Lymphknoten und dem histopathologischen Tumorgrading, wird die Prognose der Patienten mit einem frühen Brustkrebs von den folgenden Tumoreigenschaften beeinflusst (7, 66):

- Molekulare Subtypen anhand des HR-Status, des HER2-Status sowie von Proliferationsfaktoren und deren Abfall unter einer kurzen endokrinen Therapie (Ki67) (67, 68))
- Alter der Patienten
- Vorliegen von Komorbiditäten
- Body Mass Index (BMI)
- Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion
- Tumorzellen im Knochenmark
- Zirkulierende Tumorzellen
- Ethnizität (69)

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

Subtypen

Wie zuvor beschrieben, ist Brustkrebs keine homogene Erkrankung (6). Die Charakterisierung erfolgt heutzutage über die IHC (z. B. ER, PR, HER2, Ki67), molekulargenetisch (z. B. BRCA1, BRCA2, Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha [PIK3CA]) und über Immunmarker (Tumor infiltrierende Lymphozyten und Programmed death-ligand 1 [PD-L1]) (33).

Brustkrebs wird in der klinischen Routine auf Basis der auf der Zelloberfläche exprimierten Rezeptoren bzw. anhand eines immunhistochemischen Algorithmus grundsätzlich in vier intrinsische Subtypen (Luminal A, Luminal B, basal-like und HER2-enriched), unterteilt (7). Luminal A-Typ-Tumoren exprimieren stark Hormonrezeptoren, sind am stärksten differenziert und langsam wachsend. Der basale Subtyp (Triple-negativer Brustkrebs, TNBC) und der HER2-Typ sind schlecht differenziert und mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert (70). Je nach Quelle haben lediglich ca. 10-20% der Patientinnen einen TNBC-Tumor (66, 71, 72). Sie weisen ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung auf und die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert (66, 71). Neben dem Status der beschriebenen Hormonrezeptoren ER und PGR besitzt HER2 sowohl für die Prognose als auch die Therapiewahl entscheidende Relevanz.

Mutationen bei Brustkrebs

Beim HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium wird eine Mutationsdiagnostik bisher hauptsächlich eingesetzt, um die Expression krebsrelevanter Gene zu erfassen und eine quantitative Abschätzung des Rückfallrisikos sowie des wahrscheinlichen Nutzens einer adjuvanten Chemotherapie zu ermöglichen (7).

Folgende Alterationen können überprüft werden: BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, GATA3, PIK3CA, HER2-Mutation (unabhängig vom HER2-Status), Estrogen Receptor 1 (ESR1), Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion sowie Mikrosatelliteninstabilität (MSI) (73, 74). Die Prävalenz der entsprechenden Mutationen (75) variiert zwischen den Brustkrebssubtypen und wird für den HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs angegeben mit: BRCA: 5% (76), PIK3CA: 44% (73), TP53: 21% (73), GATA3: 14% (73).

Für die Therapie des HER2-negativen Mammakarzinoms (HR-positiv, HER2-negativ und triple-negativ) ist insbesondere der Nachweis einer BRCA1-/BRCA2-Mutation relevant. Die Bestimmung weiterer molekularer Biomarker ist für die Therapieplanung beim frühen Mammakarzinom bisher nicht gefordert, da zielgerichtete Therapieoptionen noch nicht zur Verfügung stehen (77).

HR-Status und HER2-Status

Der HR-Status spielt als prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie eine zentrale Rolle in der Behandlung des Brustkrebses. HR-positive Tumoren – also solche mit Expression von ER und/oder PGR – sprechen in der Regel gut auf eine endokrine Therapie an. Im Gegensatz dazu werden HR-negative Tumoren als endokrin nicht ansprechbar angesehen (78). Für Patientinnen mit HR-positiven Tumoren stellt die endokrine Therapie die wichtigste Behandlungsoption dar (79-82).

HR-positiver Brustkrebs stellt mit etwa 60-80% der Brustkrebsfälle die häufigste Tumorform in westlichen Ländern dar (46, 79). Diese hohe Prävalenz von HR-positiven Tumoren wird auch durch Daten der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Studie gestützt, einem bevölkerungsbasierten Tumorregisterprogramm des US-amerikanischen National Cancer Institute (NCI). In einer retrospektiven Analyse von rund 155.000 Patientinnen, die zwischen 1990 und 2001 diagnostiziert wurden, waren etwa 76% der Tumoren ER-positiv. 63% wiesen zusätzlich eine PGR-Positivität auf, während bei 13% der Patientinnen ein PGR-positiver, jedoch ER-negativer Tumor festgestellt wurde. Insgesamt hatten somit etwa 83% der Patientinnen entweder einen ER- oder PGR-positiven Status oder beides (83).

Der Anteil der Brustkrebs-Patientinnen mit einer Überexpression des HER2-Rezeptors (HER2-positiv) liegt in einer Größenordnung von 20% (6). Brustkrebs-Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor weisen ohne entsprechende Therapie im Vergleich zu Patientinnen mit einem anderen Subtyp eine insgesamt schlechtere Prognose, eine hohe Rezidivrate und ein kürzeres Überleben auf (84, 85). Patientinnen mit Tumoren vom HER2-negativen Subtyp haben im Vergleich eine geringere Neigung zur Metastasenbildung und eine deutlich bessere Prognose (86-88). Neue zielgerichtete Therapiestrategien haben jedoch die Prognose für

Brustkrebs-Patientinnen mit HER2-positiven Tumoren drastisch verbessert und zu deutlich besseren Überlebenschancen geführt (89).

Häufigkeit / Prävalenz von HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs

Der HR-positive / HER2-negative Subtyp ist mit Abstand der häufigste molekulare Subtyp des Brustkrebses. Eine Analyse von 38.560 Patientinnen aus dem Tumorregister München (TRM), bei denen zwischen 2004 und 2018 ein früher invasiver Brustkrebs diagnostiziert wurde, ergab einen Anteil von 76,4% für den HR-positiven/HER2-negativen Subtyp (90).

Internationale epidemiologische Erhebungen bestätigen diese Größenordnung: Einer Auswertung großer Registerdaten zufolge sind etwa 68% aller invasiven Brusttumore HR-positiv/HER2-negativ (91). Ähnliche Zahlen nennen DeSantis et al. (2019) in ihrer Zusammenstellung globaler Brustkrebsstatistiken (92). Für Brustkrebserkrankungen im frühen, nicht-metastasierten Stadium werden aktuelle Prävalenzschätzungen ebenfalls auf ca. 65-70% für den HR-positiven/HER2-negativen-Subtyp beziffert (93). Da die Mehrheit der Brustkrebs-Diagnosen in einem frühen Stadium erfolgt, entspricht die Prävalenz des HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs bei frühem Brustkrebs in etwa der Prävalenz, wie sie für alle Brustkrebsfälle insgesamt beobachtet wird (91, 93). Damit ist dieser Subtyp in allen Stadien der dominierende Typ unter den Brustkrebsdiagnosen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohem Rezidivrisiko angezeigt (1).

Es handelt sich somit bei Abemaciclib um eine relevante Therapieoption für die adjuvante Behandlung im frühen Tumorstadium, die die bisherige endokrine Standardbehandlung ergänzt und deren Rezidivrisiko vermindert. Mit der Kombination von Abemaciclib mit einer endokrinen Standardtherapie konnte eine signifikante Verbesserung des primären Studienendpunktes invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS, kombinierter Endpunkt aus lokalem Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, Tod jeglicher Ursache, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom) im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Standardtherapie erreicht werden.

Die Einschlusskriterien in der Phase-III-Zulassungsstudie monarchE von Abemaciclib beinhalteten bzgl. des nodal-positiven Status die folgenden Voraussetzungen:

- einen pathologischen Tumorbefall von ≥ 4 ipsilateralen ALN
- oder
- einen pathologischen Tumorbefall von 1-3 ipsilateralen ALN und mindestens eines der folgenden Kriterien:

- Grad 3 Tumor definiert durch einen kombinierten Score von mindestens 8 durch das modifizierte Bloom-Richardson Grading System
- Pathologische Primärtumorgröße ≥ 5 cm
- Ki67-Index $\geq 20\%$ (94).

Im vorliegenden Dossier umfasst die Zielpopulation von Abemaciclib erwachsene Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko entsprechend den zuvor genannten Kriterien und schließt prämenopausale und postmenopausale Frauen ein. Die Zielpopulation umfasst entsprechend der Zulassung etwa 90% der in die monarchE-Gesamtstudie eingeschlossenen Patienten (Kohorte 1 der monarchE-Studie) (1).

Patientinnen mit ER und/oder PGR-positiven invasiven Tumoren sollen gemäß der deutschen S3-Leitlinie eine endokrine Therapie erhalten. Diese soll erst nach Abschluss einer Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen. Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer können die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% reduzieren (7). Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit HR-positivem / HER2-negativem Brustkrebs somit als Standardtherapie und wird in der vorliegenden Situation mit hohem Rezidivrisiko um Abemaciclib ergänzt.

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.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Mit ca. 75.000 Neuerkrankungen jährlich (bezogen auf das Jahr 2023) ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt daran etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens. Etwa 15% der betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre (2). Gemäß RKI weisen ca. 80% der Frauen in Deutschland bei der Erstdiagnose Brustkrebs im Frühstadium auf (UICC-Stadium I oder II) auf, davon sind ca. 68% HR-positiv/HER2-negativ (2, 95, 96).

Prognose

Die Prognose des Mammakarzinoms wird neben dem Tumorstadium von weiteren Faktoren wie z.B. dem molekularen Subtyp, dem HR- und HER2-Status des Tumors, dem Alter der Patienten sowie dem Vorliegen von Komorbiditäten beeinflusst (7, 66). Die Prognose für Brustkrebs im Frühstadium ist insgesamt gut und die Therapie erfolgt in kurativer Absicht. Das relative 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadien (ICD-10 C50) beträgt bei Frauen im Stadium I 101%, im Stadium II 95% und im Stadium III 76% (2). Jedoch erfahren innerhalb der ersten 10 Jahre ca. 20% der Patienten mit frühem HR-positivem Brustkrebs ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium (51, 80). Die Rezidivrate ist am höchsten innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren nach Beginn der Therapie, insbesondere jedoch in den ersten 2-3 Jahren nach der Diagnose (97, 98). Etwa eine von sechs Frauen (17,2%) mit HR-positivem/HER2-negativem und nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium erleidet innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie mit kurativer Intention ein Rezidiv oder verstirbt (53). Zwischen 27% und 37% der HR-positiven Patientinnen mit frühem Brustkrebs im Stadium II entwickeln noch bis zu 20 Jahre nach der Diagnose ein Spätrezidiv. Im Stadium III sind sogar zwischen 46% und 57% der Patientinnen betroffen (99). Der Befall von Lymphknoten zählt dabei neben Kriterien wie Tumorgröße und Grading zu den wichtigsten Faktoren für die Einschätzung des Rezidivrisikos und bestimmt somit maßgeblich die Prognose (100).

Brustkrebsrezidive können lokal (in der Brust, Haut und umgebendes Gewebe der Brustwand), regional (Lymphknoten im Bereich der betroffenen Brust) oder als Fernrezidiv auftreten. 10%-20% aller Rezidive werden lokoregionär beobachtet, während 60%-70% Fernmetastasen darstellen. Häufige Lokalisationen von Fernmetastasen sind Knochen (20%–60%), Leber (5%-15%), Lunge (15%–20%), seltener das Gehirn (5%–10%) (97). Insbesondere das Auftreten von Fernrezidiven markiert dabei den Übertritt in die palliative Therapiesituation.

Auch der G-BA bewertet beim frühen Brustkrebs das Auftreten eines Rezidivs grundsätzlich als Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Entsprechend wird das Auftreten eines Rezidivs als patientenrelevant bewertet und die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar (101, 102). Für Brustkrebsexperten, die das Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials (STEEP)-System entwickelt haben, stellt ein Fernrezidiv eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, die stark mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert (103).

Es besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeiten um die Heilungschancen der Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit erhöhtem Rezidivrisiko zu verbessern. Zentral hierfür ist die Senkung des Rezidivrisikos im frühen Brustkrebs bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Sicherheit.

Therapiemöglichkeiten beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko

Die Therapie erfolgt beim HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs im frühen Stadium im Gegensatz zum metastasierten Mammakarzinom grundsätzlich mit einem kurativen Anspruch. Primärtumore sowie befallene Lymphknoten sollen zunächst operativ entfernt werden, wobei die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsrändern (R0-Resektion) angestrebt wird, um das Lokalrezidivrisiko zu senken. Eine anschließende adjuvante Strahlentherapie wird nur bei brusterhaltender Operation mit R0-Resektion empfohlen, um das Rezidivrisiko weiter zu senken. Die Alternative zur brusterhaltenden Operation mit Strahlentherapie stellt die Mastektomie dar, welche vergleichbare Ergebnisse erzielt (7).

Abhängig vom individuellen Risikoprofil und Menopausenstatus kommen für die Tumorkontrolle ergänzend systemische Therapien zum Einsatz, bei denen es sich entweder um (neo)adjuvante Chemotherapien, endokrine bzw. endokrinbasierte Therapien (bei HR-positiven Tumoren), Target-Therapien (bei BRCAm Tumoren) und Immuntherapien (bei TNBC) handeln kann (7, 74). Eine Chemotherapie ist gemäß Empfehlungen der deutschen Leitlinien grundsätzlich nur bei erhöhtem Rezidivrisiko indiziert und soll Anthrazyklin-/Taxan-basiert erfolgen. Die neoadjuvante Anwendung ist gegenüber der adjuvanten Anwendung zu bevorzugen. Eine zielgerichtete und nach aktuellem Stand bevorzugte Behandlungsmöglichkeit stellt bei HR-positiven Tumoren die adjuvante endokrine bzw. endokrin-basierte Therapie dar (74).

Adjuvante endokrine Therapie

Endokrine Therapien unterbrechen gezielt das hormonabhängige Wachstum von HR-positiven Tumorzellen und sind daher in der Lage, die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und die tumorbedingte Sterblichkeit signifikant zu reduzieren (104). Zur Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko kommt sowohl der selektive Östrogenrezeptor-Modulator Tamoxifen als auch Aromatasehemmer wie Anastrozol, Letrozol oder Exemestan in Frage. Grundsätzlich werden beide Wirkstoffgruppen sowohl zur Behandlung von prämenopausalen als auch postmenopausalen Patientinnen eingesetzt. Bei prämenopausalen Patientinnen müssen Aromatasehemmer jedoch immer in Kombination mit GnRH-Analoga zur Suppression der Ovarialfunktion verabreicht werden, um einem sekundären Anstieg der Östrogenproduktion aufgrund der Therapie entgegenzuwirken. Die Hinzunahme eines GnRH-Analogs ist bei Tamoxifen ebenfalls möglich aber optional (105).

Generell wird bei der adjuvanten endokrinen Therapie zwischen der initialen Therapie (Jahre 1–5) und der erweiterten adjuvanten Therapie (EAT, Jahre 6–10) unterschieden. Die Standardtherapiedauer der adjuvanten Therapie beträgt fünf Jahre, die EAT erfolgt nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung (74).

Die Empfehlungen der AGO für die adjuvante endokrine Therapie von prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium sind nachfolgend in Tabelle 3-3 in einer Übersicht dargestellt.

Tabelle 3-3: Empfehlungen der AGO für die initiale adjuvante endokrine Therapie

Prämenopausale Patientinnen		Postmenopausale Patientinnen	
Therapie	Empfehlungsgrad (LoE/GR)	Therapie	Empfehlungsgrad (LoE/GR)
Tamoxifen für 5 Jahre (niedriges Rezidivrisiko)	1a/A	Aromatasehemmer für 5 Jahre (hohes Rezidivrisiko)	1a/A
Tamoxifen für 5 Jahre + OFS 2-5 Jahre ^a ODER Aromatasehemmer für 5 Jahre +OFS ^b (erhöhtes Rezidivrisiko)	1a/A	Tamoxifen (2-3 Jahre) gefolgt von Aromatasehemmer ODER Aromatasehemmer (2-3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen (sequentielle Therapie für insgesamt 5 Jahre) ^d	1a/A 1b/C
GnRHa Monotherapie ^c	1a/B	Tamoxifen für 5 Jahre ^e	
<p>a: Behandlung nur solange sie tolerabel ist und die Patientin eindeutig prämenopausal ist. b: Aromatasehemmer nur in Kombination mit OFS bei prämenopausalen Patientinnen. c: Bei relevanten Kontraindikationen für Tamoxifen, gegenüber keiner Therapie. d: Die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2-3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten. e: Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann im Einzelfall in Abhängigkeit vom Alter, Rückfallrisiko und Kontraindikationslage eingesetzt werden. GnRHa: Gonadotropin-Releasing-Hormon; GR: Oxford Grades of Recommendation; LoE: Oxford Levels of Evidence; OFS: Ovarialfunktions-Suppression Quelle: Angepasst nach (74)</p>			

Auch die aktuelle S3-Leitlinie von 2025 spricht sich klar für eine adjuvante endokrine Therapie bei Patientinnen mit HR-positiven Tumoren aus (A/1) und empfiehlt darüber hinaus:

- Eine endokrine Therapie soll erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen (A/1)
- Die alleinige Ovarialsuppression kann (...) für prämenopausale Frauen (...) erwogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen (0/1)
- Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen (...) sollte einen Aromatasehemmer enthalten (B/2)
- Eine adjuvante endokrine Therapie sollte bei prämenopausalen Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko eine ovarielle Suppression (2-5 Jahre in Kombination mit Tamoxifen oder fünf Jahre in Kombination mit einem Aromataseinhibitor) beinhalten (B/1) (7)

Adjuvante endokrinbasierte Therapie

Bei der adjuvanten endokrinbasierten Therapie handelt es sich um eine Kombination aus der etablierten endokrinen Therapie mit einem weiteren Wirkstoff. Zugelassen für die Therapie des

HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Rezidivrisiko sind bisher drei Wirkstoffe: Abemaciclib und Ribociclib aus der Klasse der Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6-Inhibitoren (CDK4/6i) und Olaparib aus der Klasse der Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren (PARPPi). Durch ihren Einsatz kann aufgrund eines synergistischen Wirkeffekts der Therapieerfolg noch gesteigert werden.

Während Abemaciclib schon seit dem Jahr 2022 für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen ist, erhielt Ribociclib die Zulassung als adjuvante Behandlung für erwachsene Patientinnen und Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko (auch N0) in Kombination mit einem Aromatasehemmer erst im Jahr 2024 (1, 106). Beide werden in der aktuellen S3-Leitlinie von 2025 für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativen Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Rezidivrisiko empfohlen (7).

Olaparib ist als PARPPi seit dem Jahr 2022 zugelassen und wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie als PARPPi nur für die adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2-negativem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und einer Keimbahn-BRCA1/2-Mutation angewendet (107). In der S3-Leitlinie wird aktuell keine Empfehlung zum Stellenwert einer Therapie mit Olaparib vs. Abemaciclib bei Patientinnen mit einem in der Keimbahn BRCA1/2-mutierten HR-positivem/HER2-negativen Mammakarzinom und hohem Rückfallrisiko gegeben. Beide Therapien werden aber wie folgt für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativen Brustkrebs empfohlen:

- Bei Patientinnen mit (...) hohem Rückfallrisiko (bei N2-3 oder N1 mit G3 oder Tumorgroße ≥ 5 cm) sollte Abemaciclib für 2 Jahre in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie oder Ribociclib (bei N+, oder N0 T3/T4, oder N0 T2 G2 und [Ki-67 $\geq 20\%$ oder high-risk Genexpression]) für 3 Jahre in Kombination mit einem Aromatasehemmer (...) durchgeführt werden (B/++++ bis +).
- Bei Patientinnen mit (...) hohem Rückfallrisiko (z. B. N2-3 oder CPS Score ≥ 3 nach neoadjuvanter Chemotherapie) und einer Keimbahn BRCA1/2 Mutation sollte Olaparib für 1 Jahr in Kombination mit der endokrinen Standard-Therapie durchgeführt werden (B/+++ bis ++) (7)

Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf beim HR-positivem/HER2-negativen Brustkrebs ist trotz guter Prognose im frühen Stadium insgesamt weiterhin hoch, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Zwar stehen mit der Kombination aus Operation und Strahlentherapie, sowie adjuvanter endokriner Therapie und, falls indiziert Chemotherapie, etablierte Behandlungsoptionen zur Verfügung, dennoch tritt bei 20% aller Patienten bzw. bei 30% der Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv auf (51). Gerade späte Rückfälle, die erst Jahre nach Abschluss der Primärtherapie auftreten, lassen sich mit den genannten Therapien nur begrenzt verhindern. So besteht vor allem bei Patienten mit hoher Tumorlast und nodalem Befall, die ein entsprechend hohes Rezidivrisiko aufweisen, ein

ungedeckter Bedarf an zielgerichteten, wirksamen und gut verträglichen Therapieoptionen (99). Hier setzen die neueren adjuvanten endokrinbasierten Therapien mit CDK4/6-Inhibitoren oder PARPPi an. Durch synergistische Effekte, die sie mit endokrinen Therapien aufweisen, erzielen sie in Kombination eine deutlich verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zur Behandlung mit einer endokrinen Standardtherapie allein. Durch die Reduktion der Rezidivrate verbessern sich nicht nur die Heilungschancen der Patientinnen. Das Ausbleiben eines Rezidivs wirkt sich auch auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Bereits Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium weisen im Vergleich zu Frauen ohne Brustkrebs eine verminderte Lebensqualität auf (108). Dabei variiert der Gesundheitsstatus der Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs gemäß einem systematischen Review je nach Krankheitsstadium, Behandlungsmodalität und der damit verbundenen Toxizität. Die Werte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität sind am höchsten für das krankheitsfreie Stadium und am niedrigsten im metastasierten oder rezidierten Stadium (109). Auch die Belastung durch Nebenwirkungen einer meist jahrelangen adjuvanten endokrinen Therapie sind in diesem Zusammenhang relevant und können sich zudem negativ auf die Adhärenz auswirken (110). Untersuchungen konnten jedoch aufzeigen, dass die Symptome, die mit einer endokrinen Therapie assoziiert waren, initial innerhalb von drei Monaten nach Therapiebeginn zunahmten, sich anschließend aber besserten und sich innerhalb von zwei Jahren teilweise stabilisierten (111).

In der Gesamtschau besteht der therapeutische Bedarf von Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Risiko in erster Linie darin, das Rezidivrisiko zu senken und eine Krankheitsprogression zu verhindern, während für Patientinnen mit niedrigerem Risiko die Belastung durch Nebenwirkungen der Therapie eine Rolle spielt und eine bessere Verträglichkeit erreicht werden muss (56).

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Abemaciclib

Im metastasierten Stadium wird die Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit einer endokrinen Therapie beim HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs bereits aufgrund eines signifikanten Vorteils beim progressionsfreien Überleben (PFS) sowie beim Gesamtüberleben im Vergleich zu einer endokrinen Monotherapie als neuer Therapiestandard in der Erstlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Brustkrebs angesehen. Auch beim HR-positiven/HER2-negativen frühen Brustkrebs wird Abemaciclib bereits als CDK4/6-Inhibitor in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen (7).

Abemaciclib unterscheidet sich im Hinblick auf in vitro Versuche sowie pharmakokinetisch deutlich von anderen CDK4/6-Inhibitoren (112). Abemaciclib zeigt eine ca. 14-fach größere Selektivität für Cyclin D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6. Innerhalb der Gruppe der CDK4/6-Inhibitoren stellt Abemaciclib den stärksten Inhibitor der CDK4 dar (113). Die Präferenz für CDK4 kann erklären, dass bei Gabe von Abemaciclib Neutropenien nicht dosislimitierend sind, wie es bei den anderen CDK4/6-Inhibitoren der Fall ist, und dadurch keine Dosisunterbrechungen zur Erholung der Hämatopoese notwendig sind. Abemaciclib ist somit der erste selektive CDK4/6-Inhibitor, der kontinuierlich dosiert werden kann. Dies ist insofern relevant, da in der Präklinik gezeigt werden konnte, dass eine kontinuierliche Gabe

eines CDK4/6-Inhibitors deutlich effektiver zum Zelltod der Tumorzellen (Apoptose) führt. Zudem bietet die kontinuierliche Gabe aus praktischer Sicht Vorteile, da sie leicht einzuhalten ist und das Führen eines Therapietagebuchs entbehrlich macht.

Einen weiteren Vorteil gegenüber anderen CDK4/6-Inhibitoren zeigt Abemaciclib im Hinblick auf potentielle Wechselwirkungen mit zeitgleich verabreichten Arzneimitteln. Ribociclib ist bei einer Dosierung von 600 mg ein starker und bei einer Dosierung von 400 mg ein moderater CYP3A4-Inhibitor. Daher kann es zwischen Ribociclib und Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen. Dies kann zu erhöhten Serumkonzentrationen von CYP3A4-Substraten führen. Vorsicht ist deshalb bei gleichzeitiger Anwendung mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite angezeigt (106). Abemaciclib hingegen hat keinen Einfluss auf CYP3A4 (1).

Die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie monarchE untersucht Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus einer reinen adjuvanten endokrinen Standardtherapie bei Patienten mit kurativ operiertem, nodal-positivem, HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko. Eine statistisch signifikante Verbesserung des IDFS (primärer Endpunkt der Studie), wurde bereits in der ersten geplanten Interimsanalyse bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten erreicht (114). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,3 Jahren konnte gezeigt werden, dass diese klinisch relevante Reduktion des Risikos für invasive Rückfälle anhaltend ist und mit einer signifikanten Reduktion von Fernmetastasen einhergeht. Auch traten unter Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie weniger Todesfälle auf, für prämenopausale Patientinnen zeigte sich im Gesamtüberleben ein signifikanter Vorteil. Es traten in der Studie keine neuen Sicherheitssignale auf (115).

Abemaciclib ist in der Lage in Kombination mit einer endokrinen Therapie das Risiko für ein Rezidiv und folglich auch die Wahrscheinlichkeit für einen letalen Verlauf der Brustkrebserkrankung zu reduzieren. Damit adressiert Abemaciclib die größte Herausforderung und das definierte Therapieziel der Behandlung von Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Rezidivrisiko.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise 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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Weltweit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung und die häufigste Krebstodesursache bei Frauen (4) (vgl. Abbildung 1 und Abbildung 2).

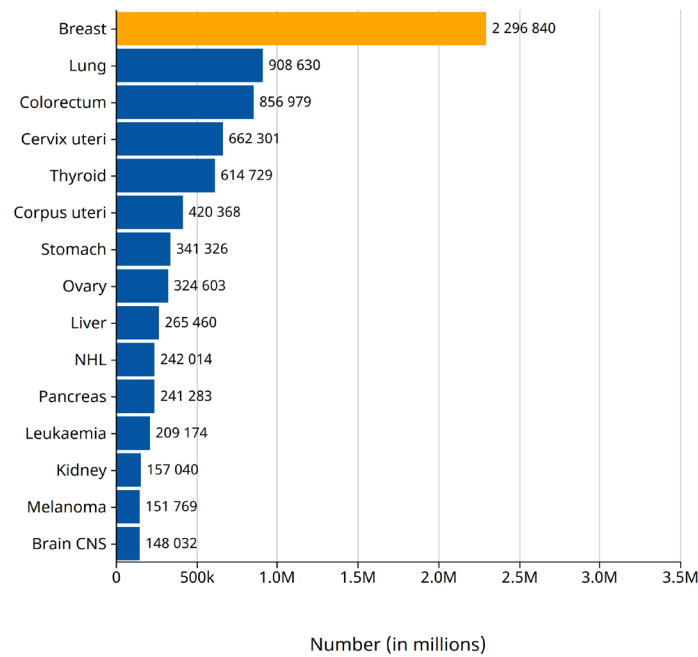


Abbildung 1: Weltweite Krebsinzidenz bei Frauen 2022

Quelle: (4)

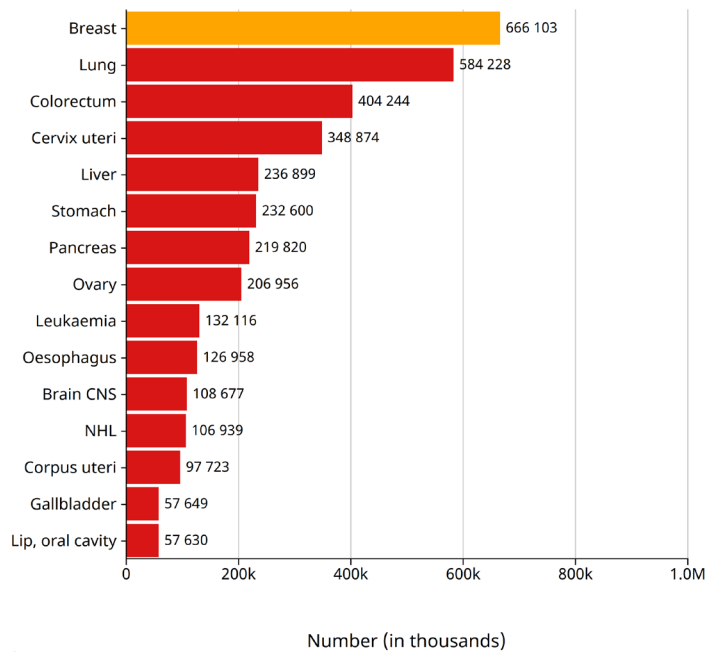


Abbildung 2: Weltweite Krebsmortalität bei Frauen 2022

Quelle: (4)

Obwohl sich die Diagnoseverfahren verbessert haben, ist Brustkrebs auch in Deutschland weiterhin die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Auf Männer entfallen etwa 1% der jährlichen Neuerkrankungen (2).

In Deutschland erkranken jährlich rund 75.000 Frauen neu an Brustkrebs (bezogen auf das Jahr 2023, vergleiche Tabelle 3-4), hinzu kommen noch rund 6.500 DCIS. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Die 5-Jahres-Prävalenz wird vom RKI für Frauen mit 323.500, für Männer mit 3.000 angegeben (2).

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland in den Jahren 2021-2023

Inzidenz	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungsrate	75.450	760	75.620	730	75.090	770
Rohe Neuerkrankungsrate ^a	179,0	1,9	179,3	1,8	177,7	1,9
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{a,b}	120,3	1,1	119,9	1,1	118,6	1,2
Mittleres Erkrankungsalter ^c	65	71	65	71	65	71
Mortalität	2021		2022		2023	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	18.479	157	18.891	213	18.527	186
Rohe Sterberate ^a	43,8	0,4	45,1	0,5	43,9	0,5
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	21,5	0,2	21,9	0,3	21,2	0,3
Mittleres Sterbealter	77	76	77	76	77	75
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	323.500	3.000	575.100	4.800	1.050.700	6.900
Absolute Überlebensrate (2019-2020) ^d	79	64	66	43	-	-
Relative Überlebensrate (2019-2020) ^d	88	81	83	73	-	-
a: Je 100.000 Personen b: Alterstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer) ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Quelle: (2)						

Inzidenz von Brustkrebs

Laut der Datenauswertung des Zentrums für Krebsregister (ZfKD) sind im Jahr 2023 75.090 Frauen und 770 Männer neu an Brustkrebs erkrankt. Die rohe Erkrankungsrate liegt demnach bei Frauen bei 177,7 und bei Männern bei 1,9 jeweils je 100.000 Personen (2).

Das ZfKD lässt weitere detaillierte Analysen zu. So ist der Tabelle 3-5 die Inzidenz in Deutschland, unterteilt nach Frauen und Männern über die aktuell vorliegenden fünf Jahre (2015-2019) zu entnehmen. Die Inzidenz ist in diesem Fall als die Anzahl der Neuerkrankungen mit Brustkrebs pro Jahr definiert. Es ist zudem zu erkennen, dass die Neuerkrankung bei beiden Geschlechtern mit steigendem Alter zunimmt (116).

Tabelle 3-5: Brustkrebsinzidenz in Deutschland für die Jahre 2015-2019

Alter	2019		2020		2021		2022		2023	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 4	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
5 - 9	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
10 - 14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
15 - 19	5	<5	<5	<5	<5	<5	6	<5	<5	<5
20 - 24	41	<5	45	<5	39	<5	41	<5	48	<5
25 - 29	332	<5	285	<5	282	<5	312	<5	296	<5
30 - 34	992	<5	991	<5	982	<5	971	<5	954	<5
35 - 39	1.880	9	1.850	5	1.961	5	2.037	7	1.986	7
40 - 44	3.125	9	3.276	8	3.403	17	3.472	19	3.323	17
45 - 49	5.298	18	4.973	18	4.885	15	4.684	16	4.772	16
50 - 54	8.764	36	8.205	49	8.352	47	7.942	41	7.557	44
55 - 59	8.082	72	8.025	64	8.410	65	8.350	80	8.116	50
60 - 64	8.886	89	8.576	88	9.193	110	9.241	72	9.501	91
65 - 69	9.231	97	8.776	111	9.274	94	9.286	105	9.437	121
70 - 74	6.277	97	6.278	102	6.894	97	7.196	96	7.309	119
75 - 79	8.714	119	7.917	112	7.232	103	7.038	109	6.780	99
80 - 84	7.474	115	7.660	106	7.806	123	8.120	109	8.052	111
85+	5.927	63	6.101	79	6.734	84	6.922	76	6.951	94

w: weiblich; m: männlich
Quelle: (116)

Neben den geschlechts- und altersabhängigen Unterschieden bzgl. der Neuerkrankungen, hat bei Frauen zusätzlich das in den 2000er Jahren eingeführte Mammografie-Screening einen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenzzahlen. Zwischen den Jahren 2005 und 2009 ergab sich durch die Einführung des Programms bei Frauen zwischen 50 und 69 Jahren zunächst ein deutlicher Anstieg der Neuerkrankungsrate. Insgesamt hat das Mammografie-Screening-Programm in Deutschland jedoch zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz in späteren Tumorstadien und einer Reduktion der Brustkrebsmortalität in Deutschland beigetragen (117).

Die altersspezifischen Erkrankungsraten werden in Abbildung 3 dargestellt.

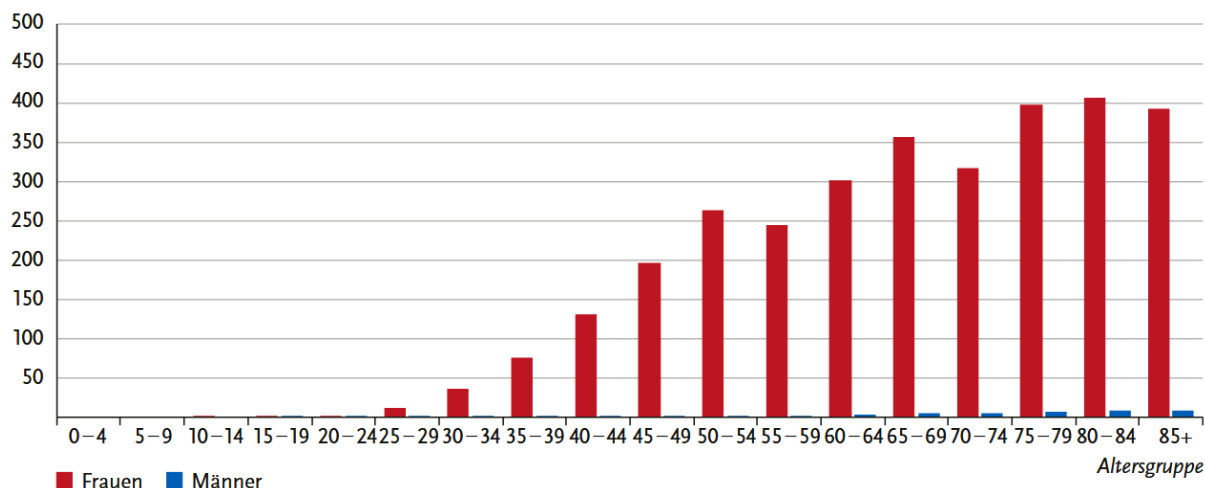


Abbildung 3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C50) in Deutschland 2021-2023

ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme

Quelle: (2)

Prävalenz in Deutschland

Die Daten des ZfKD geben auch eine Übersicht über die Prävalenz in Deutschland. Mit der rohen Rate der 2- bzw. 5-Jahres-Prävalenz lassen sich die lebenden Personen mit Brustkrebs darstellen, deren Diagnose 2 bzw. 5 Jahre oder weniger zurück liegt – bezogen auf 100.000 Personen. Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7 zeigen, wie zuvor bei der Inzidenz, die 2- bzw. 5-Jahres-Prävalenzen der aktuell vorliegenden fünf Jahre (2015--2019) unterteilt nach Frauen und Männern (116).

Tabelle 3-6: 2-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate

Alter	2019		2020		2021		2022		2023	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 44	63,3	0,2	63,8	0,2	64,5	0,2	65,5	0,2	64,7	0,2
45 - 54	459,5	1,8	453,4	1,8	457,9	2,0	460,3	2,0	453,8	2,0
55 - 64	527,8	4,1	516,0	4,3	513,1	4,4	518,3	4,4	511,2	4,0
65 - 74	655,8	8,4	621,8	8,3	606,8	8,0	612,4	7,7	604,9	8,3
75+	693,6	13,9	708,9	14,2	717,0	14,9	732,1	15,5	733,1	15,0
Gesamt	336,0	3,1	332,3	3,2	331,9	3,3	335,4	3,3	332,4	3,3

w: weiblich; m: männlich
Quelle: (116)

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate

Alter	2015		2016		2017		2018		2019	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
0 - 44	123,9	0,4	125,6	0,4	127,5	0,4	129,3	0,4	129,5	0,4
45 - 54	1.026,4	3,6	1.026,6	3,7	1.034,6	3,8	1.031,4	3,9	1.024,0	3,8
55 - 64	1.237,1	8,0	1.218,1	8,2	1.211,3	8,5	1.214,0	8,6	1.205,4	8,6
65 - 74	1.595,4	17,7	1.527,2	17,5	1.492,0	17,2	1.474,6	17,1	1.460,8	17,6
75	1.578,2	32,2	1.622,4	33,7	1.652,9	34,9	1.678,7	36,5	1.678,0	36,7
Gesamt	768,8	6,7	766,5	6,9	767,5	7,1	768,4	7,2	764,8	7,3
w: weiblich; m: männlich Quelle: (116)										

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

Prognosen für die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland können u. a. auf Basis öffentlich zugänglicher Daten, z. B. des ZfKD und Daten zur Bevölkerungsentwicklung des statistischen Bundesamtes mit einigen Unsicherheiten vorgenommen werden. Im Dossier zur Nutzenbewertung zu Neratinib (118) wurde eine entsprechende Prognose der Inzidenz und 2- und 5-Jahres-Prävalenz bis 2024 dargestellt.

Der Ansatz basiert überwiegend auf den hier bereits verwendeten Daten des ZfKD und den aktuellen Daten der Koordinierten Bevölkerungsberechnung (G1-L1-W1) des statistischen Bundesamtes (119).

Nutzt man diese Methodik und die entsprechenden Annahmen, ergeben sich folgende Werte für die Brustkrebs-Inzidenz (Tabelle 3-8) bzw. 2- und 5-Jahres Prävalenz (Tabelle 3-9) für das Jahr 2026 und die kommenden fünf Jahre 2027-2031.

Tabelle 3-8: Inzidenz von Brustkrebs für die Jahre 2026-2031

		2026	2027	2028	2029	2030	2031
Bevölkerung (x 1000)^a	Frauen	42.062,1	41.911,4	41.753,2	41.588,4	41.417,8	41.242,6
	Männer	41.005,0	40.872,2	40.731,9	40.584,8	40.431,6	40.273,0
Inzidenz^b (Rohe Rate)	Frauen	177,7	177,7	177,7	177,7	177,7	177,7
	Männer	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Inzidenz^c (Fallzahl)	Frauen	74.744	74.477	74.195	73.903	73.599	73.288
	Männer	779	777	774	771	768	765
Gesamt		75.523	75.253	74.969	74.674	74.368	74.053
a: Referenz (119)							
b: Fortschreiben der in 2023 beobachteten Inzidenz							
c: Eigene Berechnung							

Tabelle 3-9: 2-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs für die Jahre 2026-2031

		2026	2027	2028	2029	2030	2031
Bevölkerung (x 1000)^a	Frauen	42.062,1	41.911,4	41.753,2	41.588,4	41.417,8	41.242,6
	Männer	41.005,0	40.872,2	40.731,9	40.584,8	40.431,6	40.273,0
2-Jahres- Prävalenz^b (Rohe Rate)	Frauen	332,4	332,4	332,4	332,4	332,4	332,4
	Männer	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3	3,3
2-Jahres- Prävalenz^c (Fallzahl)	Frauen	139.814,4	139.313,5	138.787,6	138.239,8	137.672,8	137.090,4
	Männer	1.353,2	1.348,8	1.344,2	1.339,3	1.334,2	1.329,0
Gesamt		141.167,6	140.662,3	140.131,8	139.579,1	139.007,0	138.419,4
5-Jahres- Prävalenz^b (Rohe Rate)	Frauen	764,8	764,8	764,8	764,8	764,8	764,8
	Männer	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
5-Jahres- Prävalenz^c (Fallzahl)	Frauen	321.690,9	320.538,4	319.328,5	318.068,1	316.763,3	315.423,4
	Männer	2.993,4	2.983,7	2.973,4	2.962,7	2.951,5	2.939,9
Gesamt		324.684,3	323.522,1	322.301,9	321.030,8	319.714,8	318.363,3
a: Referenz (119)							
b: Fortschreiben der in 2023 beobachteten Prävalenz							
c: Eigene Berechnung							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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). Ergeben

sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung	Prämenopausale Frauen ^a 2.802-5.157	Prämenopausale Frauen ^a 2.497-4.596
	Postmenopausale Frauen 5.586-6.191	Postmenopausale Frauen 4.979-5.518
a: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Datenlage zu Brustkrebs in Deutschland für die Herleitung der Patientenzahl in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ist insbesondere für das Kriterium hohes Rezidivrisiko nicht ausreichend differenzierbar. Daher werden zur Herleitung der Zielpopulation zusätzlich zwei für diese Zwecke von Lilly durchgeführte Studien bzw. Auswertungen herangezogen: Analysen aus der IQVIA Datenbank Oncology Dynamics[®] sowie Daten aus Disease-Specific Programme[™] (DSP) ADELPHI.

IQVIA Datenbank Oncology Dynamics®

Die erste Auswertung zur Bestimmung der Patientenzahlen basiert fast ausschließlich auf der IQVIA Datenbank Oncology Dynamics® (96). Die Datenquelle basiert auf einem Ärztepanel, über das aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patienten erhoben werden. Zusätzlich erfasst sind die aktuelle medikamentöse Therapie sowie die direkt vorangegangene Therapie eines Patienten. Daraus resultiert eine retrospektive und longitudinale Erfassung auf Basis der Patientenakte. Es werden jeweils die dokumentierten Behandlungsprofile (sample patients) sowie hochgerechnete Patienten (projected patients) ausgewiesen. Die Hochrechnung erfolgt auf die national vorliegende medikamentös behandelte Prävalenz (96).

Die Datenquelle liefert neben den aktuell behandelten Patienten mit Brustkrebs unterteilt nach frühem und metastasiertem Brustkrebs auch eine Aufteilung nach HR-Status und Menopausenstatus, die zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation notwendig sind. Die Datenbank enthält jedoch keine Angaben zur Anzahl der betroffenen Lymphknoten, die für eine eindeutige Bestimmung der Risikopatienten mit frühem Brustkrebs gemäß den monarchE Einschlusskriterien notwendig wären. Daher wird sich der Population mit hohem Rezidivrisiko approximativ und unter bestimmten Annahmen genähert. Dies erfolgt zum einen über die generelle Dokumentation des Lymphknotenbefalls. Zusätzlich musste für diese Patienten auch eine Dokumentation des Brustkrebs im Frühstadium, die gemäß Datenquelle mit „advanced“ bzw. „locally advanced“ ausgewiesen waren und die damit der UICC-Klassifikation der Stadien II-III entsprechen, sowie eine dokumentierte Chemotherapie vorliegen, da diese Merkmale zusammengenommen mit einer höheren Rezidivrate assoziiert werden können. Ausgewertet wurden Patientendaten für den Zeitraum Q3/2019 bis Q2/2020.

Insgesamt konnten 227.695 Patienten identifiziert werden, die sich innerhalb des Beobachtungszeitraums in einer Brustkrebs-Behandlung in Deutschland befunden haben. Da es sich bei diesem Teil nur um die bereits in Behandlung befindlichen Patienten handelt, wird zudem noch der Anteil, der nicht behandelten Patienten bestimmt. Der Datenbankanbieter zieht zur Adjustierung und als Referenz die 5-Jahres-Prävalenz für Deutschland der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) heran. Diese weist für Deutschland insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 313.465 Patienten aus (120). Der Anteil der nicht behandelten Patienten mit Brustkrebs wird durch die Subtraktion der beiden Zahlen ermittelt. Somit können 85.770 Patienten als unbehandelte Patienten mit Brustkrebs in Deutschland angesehen werden.

Zur weiteren Charakterisierung der Zielpopulation wird im nächsten Schritt der Anteil der Patienten mit Brustkrebs und mit HR-positivem/HER2-negativem Status bestimmt. Der Analyse von IQVIA ist zu entnehmen, dass der größte Anteil der behandelten Patienten (68%, n=213.156) auf diese Gruppe entfällt. Der Großteil dieser Gruppe (76%, 161.999) ist dabei behandelt, bei rund 24% und 51.157 handelt es sich um unbehandelte Patienten.

Im nächsten Schritt werden die bisher identifizierten Patienten mit einem HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs weiter nach Tumorstadium differenziert. In der

Datenbank wurde bzgl. der Stadien zwischen Frühstadium und metastasierter Behandlung unterschieden. Dabei beträgt der Anteil im frühen Brustkrebsstadium 73% der Patienten (n=155.604). Diese Patienten werden nachfolgend entsprechend des Menopausenstatus aufgeteilt. Dabei entfällt mit 25% und 38.901 Patienten der kleinere Teil auf Patientinnen mit prämenopausalem Status und 75% und 116.703 Patienten auf postmenopausale Patientinnen. Die prämenopausalen Frauen schließen grundsätzlich entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein.

Anschließend werden die Patienten im frühen Stadium mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv extrahiert. Wie bereits dargestellt, besteht an dieser Stelle eine gewisse Unsicherheit, da mit der Annahme gerechnet wird, dass die Hochrisiko Patienten dadurch charakterisiert sind, dass sie neben einem Lymphknotenbefall zusätzlich gemäß der UICC-Klassifikation den Stadien II und III Brustkrebs im Frühstadium entsprechen sowie eine erfolgte Chemotherapie der Patienten in den jeweiligen Stadien aufweisen.

Der Anteil der prämenopausalen Patientinnen aus dem Schritt zuvor, bei denen die Lymphknoten befallen waren, lag bei 18,80% (n=7.313). Ein UICC-Stadium II wurde bei 41,30% und Stadium III bei rund 13,90% der Patienten dokumentiert. Eine Chemotherapie wurde bei 68,30% der Patienten des Stadium II und 72,70% im Stadium III dokumentiert, so dass die Zielpopulation mit frühem Brustkrebs bei prämenopausalen Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs und hohem Risiko bei 2.802 Patientinnen liegt.

Der Anteil der postmenopausalen Patientinnen wird wie zuvor berechnet. Von 116.703 Patientinnen im postmenopausalen Status waren bei 16,20% (n=18.906) die Lymphknoten befallen. Ein UICC-Stadium II lag bei 50,40% und Stadium III bei 16,00% der Patienten vor. Eine Chemotherapie wurde bei 52,40% der Patienten mit Stadium II und 39,60% der Patienten im Stadium III dokumentiert, so dass die Zielpopulation mit frühem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs und hohem Risiko bei 6.191 Patientinnen liegt.

Im abschließenden Schritt wurde der Anteil der GKV-Versicherten berechnet. Dazu wurden die aktuellen Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit über 74.489.400 GKV-Versicherte im Jahr 2024 (Stand März 2025) sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung von 83.577.140 in Deutschland im Jahr 2024 (Stand: Januar 2026), basierend auf dem Zensus 2022 des Statistischen Bundesamtes herangezogen (121, 122). Demnach kann ein Anteil von **89,1% GKV-Versicherten** angenommen werden, woraus sich eine Anzahl von **2.497 prämenopausalen Patientinnen** und eine Anzahl von **5.518 postmenopausalen Patientinnen** in der Zielpopulation ergibt.

Tabelle 3-11: Ermittlung der Zielpopulation: Prä- und postmenopausale Frauen (IQVIA-Datenbank)

Berechnungsschritte		Anteil	Anzahl
Patienten mit frühem Brustkrebs (eBC)			
Schritt 1	Bestimmung der Gesamtpopulation (5-Jahres-Prävalenz)	100%	313.465
Schritt 2	Patienten mit HR-positivem / HER2-negativem Brustkrebs	68%	213.156
Schritt 2a	davon behandelt	76%	161.999
Schritt 2b	davon unbehandelt	24%	51.157
Schritt 3	Patienten mit frühem Brustkrebs (eBC)	73%	155.604
Schritt 3a	davon im prämenopausalen Status ^a	25%	38.901
Schritt 3b	davon im postmenopausalen Status	75%	116.703
Prämenopausale Patientinnen mit eBC und hohem Risiko für ein Rezidiv^a (Berechnung ausgehend von Schritt 3a)			
Schritt 4	Patientinnen mit eBC im prämenopausalem Status und Lymphknotenbefall ^a	18,8%	7.313
Schritt 4a	davon im UICC Stadium II	41,3%	3.020
Schritt 4b	davon im UICC Stadium III	13,9%	1.017
Schritt 4a1	davon mit Chemotherapie (UICC Stadium II)	68,3%	2.063
Schritt 4b1	davon mit Chemotherapie (UICC Stadium III)	72,7%	739
Postmenopausale Patientinnen mit eBC und hohem Risiko für ein Rezidiv (Berechnung ausgehend von Schritt 3b)			
Schritt 5	Patientinnen mit eBC im postmenopausalem Status und Lymphknotenbefall	16,2%	18.906
Schritt 5a	davon im UICC Stadium II	50,4%	9.529
Schritt 5b	davon im UICC Stadium III	16,0%	3.025
Schritt 5a1	davon mit Chemotherapie (UICC Stadium II)	52,4%	4.993
Schritt 5b1	davon mit Chemotherapie (UICC Stadium III)	39,6%	1.198

Berechnungsschritte		Anteil	Anzahl
GKV-Patienten in der Zielpopulation (Berechnung ausgehend von den Schritten 4a1+4b1 bzw. Schritten 5a1+5b1)			
Schritt 6a	Patientinnen mit eBC im prämenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II+III und Chemotherapie (1.972+708)	89,1%	2.497
Schritt 6b	Patientinnen mit eBC im postmenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II+III und Chemotherapie (4.774+1.145)	89,1%	5.518
a: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein. eBC: früher Brustkrebs; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: (96)			

Disease-Specific Programme™-(DSP): ADELPHI-Studie

Eine alternative Vorgehensweise zur Validierung der ermittelten Daten ergibt sich aus einer von Lilly durchgeführten internationalen Studie. Dabei handelt es sich um Daten aus DSP, die als große, multinationale Beobachtungsstudien der klinischen Praxis für eine Reihe von häufigen chronischen Krankheiten durchgeführt wurden. Für diesen Bericht wurden Daten aus dem Adelphi Real World eBC DSP herangezogen, einer realen, multinationalen, patientendatensatzbasierten Studie in der klinischen Praxis bei Brustkrebs. Die Daten wurden zwischen Juni und Oktober 2019 in den USA, Japan, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich erhoben. Das primäre Ziel war die Beschreibung der aktuellen Ansätze des Patientenmanagements und der Versorgungsstandards für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium. Dazu gehört eine umfassende Analyse der Behandlungshistorie von der Diagnose bis zur aktuellen Behandlung mit Schwerpunkt auf dem Einsatz neoadjuvanter und adjuvanter Therapien, wobei die Gründe für die Behandlungsauswahl/den Behandlungsabbruch (sofern zutreffend) vorwiegend über die vom Arzt ausgefüllten Patientenaktenformulare erfasst wurden.

Deutschland-spezifische Daten wurden für 400 Patienten (davon 397 Frauen) durch Onkologen (2/3) und Gynäkologen (1/3) in die Untersuchung eingeschlossen und dienen zur alternativen Herleitung der GKV-Zielpopulation (56).

Ausgangspunkt der Herleitung ist erneut die 5-Jahres-Prävalenz der WHO zur Bestimmung der Gesamtpopulation mit Brustkrebs in Deutschland (N=313.465). Für die Bestimmung des Anteils der Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs - in Deutschland wird die Verteilung der Patienten mit Brustkrebs aus der zuvor dargestellten Studie von IQVIA herangezogen, da das DSP diese Informationen nicht bereitstellt. Da die beiden Datensätze in einem ähnlichen Zeitrahmen erhoben wurden und nicht davon auszugehen ist, dass sich die Verteilung bereits an dieser Stelle grundlegend unterscheiden, wird der Anteil der Patienten mit

HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs weiterhin mit 68% angenommen. Damit ergibt sich eine Population von 213.156 HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs-Patienten in Deutschland. Davon befinden sich gemäß der ADELPHI-Daten 76% der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Behandlung (n=161.999), 20% (n=42.631) sind unbehandelt und 5% der Patienten (n=10.658) haben im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv entwickelt bzw. befinden sich im metastasierten Setting und finden bei der weiteren Berechnung keine Berücksichtigung. Damit beträgt die Anzahl der Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium für die weitere Herleitung der Zielpopulation 204.630.

Im Gegensatz zu der IQVIA-Analyse können mittels des DSP die Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv eindeutig gemäß der Einschlusskriterien der monarchE-Studie zugeordnet werden. 21 der eingeschlossenen Patienten (n=400) werden in der Studie als Hochrisiko-Patienten gemäß klinisch-pathologischer Kriterien definiert. Das entspricht einem Anteil von 5,25% (56), der auf die zuvor bestimmte Population angewendet wird. Daraus ergeben sich 10.743 Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko gemäß den Einschlusskriterien der monarchE-Studie. Als nächster Schritt erfolgt die Aufteilung in den Menopausenstatus. Die Patienten mit hohem Rezidivrisiko verteilen sich innerhalb der ADELPHI-Studie mit 48% auf die prämenopausalen (n=5.157) bzw. 52% auf die postmenopausalen Patientinnen (n=5.586).

Tabelle 3-12: Ermittlung der Zielpopulation: Prä- und postmenopausale Frauen (Validierung durch ADELPHI-Studie)

Berechnungsschritte		Anteil	Anzahl
Patienten mit frühem Brustkrebs (eBC)			
Schritt 1	Bestimmung der Gesamtpopulation (5-Jahres-Prävalenz)	100%	313.465
Schritt 2	Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs	68%	213.156
Schritt 2a	davon behandelt	76%	161.999
Schritt 2b	davon unbehandelt	20%	42.631
Schritt 2c	davon mit Progress	5%	10.658
Schritt 3	Patienten mit frühem Brustkrebs (eBC) (Summe aus Schritt 2a und 2b)	-	204.630
Patientinnen mit eBC und hohem Risiko für ein Rezidiv (Berechnung ausgehend von Schritt 3)			
Schritt 4	Patientinnen mit eBC und hohem Risiko für ein Rezidiv	5,25%	10.743
Schritt 4a	davon mit prämenopausalen Status ^a	48%	5.157
Schritt 4b	davon im postmenopausalen Status	52%	5.586

Berechnungsschritte		Anteil	Anzahl
GKV-Patienten in der Zielpopulation (Berechnung ausgehend von Schritt 4a bzw. Schritt 4b)			
Schritt 5a	Patientinnen mit eBC im prämenopausalen Status und hohem Risiko für ein Rezidiv	89,1%	4.596
Schritt 5b	Patientinnen mit eBC im postmenopausalen Status und hohem Risiko für ein Rezidiv	89,1%	4.979
a: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein. eBC: früher Brustkrebs; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor Quelle: (56, 96)			

Zusammenfassend ergibt sich jeweils für prä- und postmenopausale Frauen eine Spanne für die Zielpopulation:

- Prämenopausale Patientinnen: 2.802-5.157
- Postmenopausale Patientinnen: 5.586-6.191

Der GKV-relevante Anteil beträgt 89,1%, so dass sich jeweils für prä- und postmenopausale Frauen eine Spanne für die GKV-relevanten Patienten in der Zielpopulation ergibt:

- Prämenopausale GKV-Patientinnen: 2.497-4.596
- Postmenopausale GKV-Patientinnen: 4.979-5.518

Dabei sind bei den prämenopausalen Patientinnen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit eingeschlossen.

Einschätzung der Unsicherheit der Patientenzahlen

Eine Ermittlung der Zielpopulation in Deutschland über öffentliche Quellen ist insbesondere hinsichtlich der Bestimmung der Patienten mit hohem Rezidivrisiko nicht möglich.

Eine Bestimmung der Patienten spezifisch für Deutschland mit hohem Risiko für ein Rezidiv mit Hilfe der IQVIA-Datenbank ist lediglich approximativ über verschiedene Annahmen durchführbar. Dennoch sind die Ergebnisse der Patientenbestimmung auf Basis der IQVIA-Datenbank und der ADELPHI-Studie, die auf klinisch-pathologischen Kriterien - ebenfalls spezifisch für Deutschland - beruhen, sehr ähnlich. Daraus lässt sich schließen, dass die hier ermittelten Patientenzahlen trotz der zuvor beschriebenen Unsicherheiten, die deutsche Versorgungssituation sehr gut abbilden. Dies bestätigen auch die weiteren internationalen Studien, die zur Einordnung der Patientenzahlen und Bewertung der Unsicherheit herangezogen wurden.

Eine weitere Auswertung aus dem DSP ADELPHI, durchgeführt in den USA, Japan sowie fünf europäischen Ländern, mit einer Charakterisierung der Hochrisiko-Kriterien (vergleichbar der monarchE-Studie) ermittelt eine Größenordnung von ca. 6% (93 von 1512 Patienten) (123).

Zusätzliche US-Amerikanische Datenbanken / Studien zeigen basierend auf SEER-Daten Anteile von Patienten mit hohem Rezidivrisiko von 10,1%-11,3% aller invasiven Tumore bzw. 15,2%–17% der HR-positiven/HER2-negativen Patienten (124), während ebenfalls auf Basis von Auswertungen aus den USA ein Anteil von 13,8% Patienten mit HR-positiven/HER2-negativen und hohem Rezidivrisiko ermittelt wurde (Flatiron (125)).

Einordnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation im Vergleich zu bisherigen Beschlüssen zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet

Es werden zwei Beschlüsse zur Nutzenbewertung in vergleichbaren Anwendungsgebieten betrachtet, der Beschluss zur Nutzenbewertung (Ersteinreichung) von Abemaciclib aus dem Jahr 2022 (126) und der Beschluss zur Nutzenbewertung von Ribociclib aus dem Jahr 2025 (127).

Dem Beschluss zur Ersteinreichung von Abemaciclib im vorliegenden Anwendungsgebiet „HR-positiver / HER2-negativer, nodal-positiver Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko“ ist für die Teilpopulation A1 (prämenopausale Frauen) eine Anzahl von 4.470-4.130 Patientinnen und für die Teilpopulation A2 (postmenopausale Frauen) eine Anzahl von 2.360-5.220 zu entnehmen. Wie bereits beschrieben, ist die im Dossier dargestellte Herleitung der Zielpopulation mit Unsicherheiten behaftet, da keine öffentlich zugänglichen Daten vorliegen. Entsprechend erklärt sich auch die Abweichung zu den vom G-BA jeweiligen herangezogenen Spannen für die Zielpopulation.

Im Beschluss zu Ribociclib für das Anwendungsgebiet „HR-positives / HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko“ wird für die Teilpopulation A1 (prämenopausale Frauen) eine Anzahl von 940-4.020 und für die Teilpopulation A2 (postmenopausale Frauen) eine Anzahl von 2.770-11.860 aufgeführt. Die aufgeführten Patientengruppen entsprechen jedoch nicht den in dieser Nutzenbewertung betrachteten Teilpopulationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, da zwar ein hohes Rezidivrisiko, nicht aber der Nachweis befallener Lymphknoten vorausgesetzt wird. Entsprechend werden in der Patientenherleitung von Ribociclib zusätzlich auch Patienten mit N0 berücksichtigt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Für die Prognose der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die in den kommenden fünf Jahren zu erwarten sind, wird als Basis die in Abschnitt 3.2.3 vorausberechnete Prävalenz für die Jahre 2027-2031 verwendet (Tabelle 3-7). Auf diese Ausgangswerte werden jeweils die gleichen Ableitungsschritte und Anteilswerte angewandt, die zuvor zur Herleitung der

Zielpopulation verwendet wurden. Es ist mit einem leichten Rückgang der Patientenzahlen bis zum Jahr 2031 zu rechnen.

Tabelle 3-13: Prognostizierte Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Jahr	5-Jahres-Prävalenz ^a (Frauen)	GKV-Patienten in der Zielpopulation	
		Prämenopausale Frauen ^b	Postmenopausale Frauen
2027	320.538	2.554-4.700	5.091-5.642
2028	319.329	2.544-4.682	5.072-5.621
2029	318.068	2.534-4.663	5.052-5.599
2030	316.763	2.524-4.644	5.031-5.576
2031	315.423	2.513-4.625	5.010-5.552

a: Eigene Berechnung. Dargestellt ist der gerundete Wert, für Berechnungen wird dagegen der nicht gerundete Wert verwendet.

b: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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 gegebenenfalls 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
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung	Prämenopausale erwachsene Patientinnen ^a mit HR-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko	Erheblicher Zusatznutzen	2.497-4.596
	Postmenopausale erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko	Beträchtlicher Zusatznutzen	4.979-5.518
a: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor			

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

Die zuvor ermittelten Patientenzahlen wurden aus öffentlich verfügbaren Quellen sowie insbesondere der IQVIA Datenbank Oncology Dynamics[®] (96) sowie der ADELPHI-Studie (56) abgeleitet und bieten die bestverfügbare Evidenz für den deutschen Versorgungskontext, um Patienten in der adjuvanten Therapiesituation mit einem hohen Rezidivrisiko zu charakterisieren. Der Zusatznutzen ergibt sich für beide Populationen der prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen aus der in Modul 4 A dargelegten Abwägung zwischen den deutlichen Vorteilen der Reduktion der Rezidivrate mit den Nachteilen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, die jedoch keinen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.

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 beziehungsweise 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 (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Um das Krankheitsbild und die aktuelle Therapiestandards bzw. Informationen zum therapeutischen Bedarf abzubilden wurden die relevanten Publikationen herangezogen und zitiert bzw. entsprechend der betreffenden aktuellen deutschen und europäischen relevanten Leitlinien beschrieben (7, 45, 74). Als maßgebliche Quellen zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für Brustkrebs in Deutschland wurden die aktuellsten verfügbaren Angaben des RKI (2), der IARC (120) verschiedene Krebsregisterdaten bzw. Publikationen, gesonderte Auswertungen zur Ermittlung der Zielpopulation (z. B. einer IQVIA-Auswertung (96)) sowie die ADELPHI-Studie (56) herangezogen (128). Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Kennzahlen des Bundesministeriums für Gesundheit sowie die Angaben des Statistischen Bundesamts zum aktuellen

Bevölkerungsstand verwendet (121, 122). Bei sämtlichen prozentualen Berechnungen der Patientenzahlen wurden die Dezimalstellen hinter dem Komma berücksichtigt, sofern die Daten vorhanden waren. Die Anzahl der Patienten wurden dann gerundet und als Ganzes dargestellt. Im Zuge der Ableitung wurden aber für die aufeinander folgenden Rechenschritte jeweils die genauen Zahlen inklusive sämtlicher Dezimalstellen nach dem Komma zugrunde gelegt, so dass es zu Rundungsdifferenzen kommen kann.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2026.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021 - 2023; 15. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2023/kid_2023_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 12.01.2026]
3. Deutsches Krebsforschungszentrum. Brustkrebs: Anatomie, Tumorbilogie, Prognose. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/brustkrebs/anatomie-tumorbilogie>. [Zugriff am: 30.09.2025]
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. France: International Agency for Research on Cancer. Cancer fact sheets: Breast Cancer. 2024 [cited 2026 25.01.2026]; Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/20-breast-fact-sheet.pdf>.
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. France: International Agency for Research on Cancer. Cancer fact sheets: All cancers. 2024 [cited 2026 25.02.2026]; Verfügbar unter: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/39-all-cancers-fact-sheet.pdf>.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mammakarzinom der Frau. Leitlinie. Stand: Januar 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 16.12.2025]
7. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 5.0 - Dezember 2025, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2025.

8. 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.
9. Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res*. 1991;125(2):214-22.
10. Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1052-9.
11. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6(10):798-808.
12. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 5. 2025. Verfügbar unter: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>. [Zugriff am: 30.09.2025]
13. American Cancer Society. Breast Cancer Risk and Prevention. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>. [Zugriff am: 30.09.2025]
14. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1972;48(3):605-13.
15. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010;304(15):1684-92.
16. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-53.
17. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(8):526-35.
18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
19. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):741-51.
20. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-65.
21. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69.
22. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest*. 1988;6(3):245-54.
23. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30

- countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* (London, England). 2002;360(9328):187-95.
24. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025-32.
 25. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*. 2004;69(5):353-60.
 26. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606-16.
 27. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS, Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1988;128(5):962-79.
 28. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature*. 1983;303(5920):767-70.
 29. Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L, Barrett JA, Burnside S, Lanza LL, et al. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med*. 1984;311(22):1393-8.
 30. Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernstoff L, et al. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):753-8.
 31. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(6):365-71.
 32. Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92-4.
 33. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet* (London, England). 2021;397(10286):1750-69.
 34. Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DG, Vessey MP. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health (Oxf)*. 2010;32(4):565-71.
 35. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Botttrel A, Cheng J, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(1):1-7.
 36. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):R106.
 37. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(21):3361-6.
 38. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1996;334(12):745-51.
 39. Breastcancer.org. Race/Ethnicity. 2023. Verfügbar unter: https://www.breastcancer.org/risk/factors/race_ethnicity. [Zugriff am: 30.09.2024]

40. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-45.
41. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(18):1403-8.
42. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1269-75.
43. Adams-Campbell LL, Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR. Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc*. 2001;93(7-8):267-75.
44. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. 2025. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>. [Zugriff am: 01.10.2025]
45. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
46. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3997-4013.
47. Denkert C, Lebeau A, Schildhaus HU, Jackisch C, Ruschoff J. New treatment options for metastatic HER2-low breast cancer : Consequences for histopathological diagnosis. *Pathologie (Heidelb)*. 2023;44(Suppl 2):53-60. Neue Therapiemöglichkeiten beim metastasierten HER2-low-Mammakarzinom : Konsequenzen für die histopathologische Diagnostik.
48. Yang M, Sun J, Liu L, Kong X, Lin D, Zhou H, et al. Clinicopathological characteristics of HER2-low breast cancer: a retrospective study. *Sci Rep*. 2023;13(1):12382.
49. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast*. 2018;39:131-8.
50. Komen SG. Treatment of Metastatic Breast Cancer. 2025. Verfügbar unter: <https://ww5.komen.org/BreastCancer/RecommendedTreatmentsforMetastaticBreastCancer.html>. [Zugriff am: 02.11.2025]
51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015;386(10001):1341-52.
52. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno K, et al. A real-world US study of recurrence risks using combined clinicopathological features in HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol*. 2022;18(21):2667-82.
53. Salvo EM, Ramirez AO, Cueto J, Law EH, Situ A, Cameron C, et al. Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2021;57:5-17.

54. Mierzynska J, Taye M, Pe M, Coens C, Martinelli F, Pogoda K, et al. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2020;125:69-82.
55. Marschner N, Trarbach T, Rauh J, Meyer D, Muller-Hagen S, Harde J, et al. Quality of life in pre- and postmenopausal patients with early breast cancer: a comprehensive analysis from the prospective MaLife project. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):701-12.
56. Adelphi. HR+/HER2- Early Breast Cancer DSP report v7.0. Februar 2021.
57. Barnes AJ, Robert N, Bradley CJ. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology*. 2014;23(2):158-64.
58. Anota A, Barbieri A, Savina M, Pam A, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, et al. Comparison of three longitudinal analysis models for the health-related quality of life in oncology: a simulation study. *Health Qual Life Outcomes*. 2014;12:192.
59. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2025. 2024 [aktualisiert 01.10.2024]; Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/block-c50-c50.htm>.
60. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.
61. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage: Wiley VCH Verlag GmbH; 2017.
62. Eli Lilly and Company. Clinical Study Report: monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal receptor 2 Negative, Breast Cancer. 13. August 2025.
63. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. 2010;12(4):207.
64. National Cancer Institute. Tumor Grade. 2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-grade>. [Zugriff am: 01.10.2025]
65. American Cancer Society. Breast Cancer Grades. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>. [Zugriff am: 02.11.2025]
66. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16.
67. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast*. 2016;29:181-5.
68. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(11):1443-54.

69. Vaz-Luis I, Lin NU, Keating NL, Barry WT, Lii H, Winer EP, et al. Racial differences in outcomes for patients with metastatic breast cancer by disease subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(3):697-707.
70. Komen SG. Molecular Subtypes of Breast Cancer. 2025. Verfügbar unter: <https://www.komen.org/breast-cancer/diagnosis/molecular-subtypes/>. [Zugriff am: 02.11.2025]
71. 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.
72. Mirzania M. Approach to the Triple Negative Breast Cancer in New Drugs Area. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2016;10(2):115-9.
73. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
74. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2025 [aktualisiert 01.08.2024]; Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2025/AGO_2025D_Gesamtdatei.pdf.
75. Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, Pedrero M, Campone M, Soria JC, et al. Mutational Profile of Metastatic Breast Cancers: A Retrospective Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(12):e1002201.
76. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(13):1460-8.
77. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios C, Bergh J, Burstein H, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2024;35(2):159-82.
78. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005;16(10):1569-83.
79. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol.* 2005;58(6):611-6.
80. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304-20.
81. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol.* 2017;28(1):16-33.
82. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. Corrigendum to "3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3)" [Breast 31 (February 2017) 244-259]. *Breast.* 2017;32:269-70.
83. Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6.
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507-14.
89. Loibl S, Gianni L. HER2-positive breast cancer. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10087):2415-29.
90. Schrodi S, Braun M, Andrulat A, Harbeck N, Mahner S, Kiechle M, et al. Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohort. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1410-24.
91. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(6):524-41.
92. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438-51.
93. Gao HF, Lin YY, Zhu T, Ji F, Zhang LL, Yang CQ, et al. Adjuvant CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR-positive, HER2-negative early breast cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Breast*. 2021;59:165-75.
94. Eli Lilly and Company. Clinical Trial Protocol I3Y-MC-JPCF(e): A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer. 2019.
95. American Cancer Society. Breast Cancer: Facts & Figures 2024-2025. 2024 [07.10.2025]; Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf>.
96. IQVIA. Oncology Dynamics: Breast Cancer Treatment Insights Study. Prepared by IQVIA for Lilly Deutschland GmbH. Version 1.22020.
97. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(6):85-91.
98. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, Kapadia AS, Lai D, Rowan PJ, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(5):800-9.
99. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836-46.
100. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1987;56(4):489-92.

101. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.10.2025]
102. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf. [Zugriff am: 09.03.2025]
103. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2127-32.
104. Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(2):101-12.
105. Francis PA. Role of ovarian suppression in early premenopausal breast cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2023;37(1):79-88.
106. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. April 2025.
107. AstraZeneca AB. Fachinformation Lynparza® 100 mg Filmtabletten / Lynparza® 150 mg Filmtabletten. Oktober 2025.
108. Wang L, Shi JF, Zhu J, Huang HY, Bai YN, Liu GX, et al. Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. *Breast*. 2018;39:53-62.
109. Aniceto da Silva C, Cueto J, Salvo EM, Samjoo IA, Law EH. PCN124 Health Utilities for Patients with HR-Positive, HER2-Negative EARLY Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Value in Health*. 2020;23:S445.
110. Clancy C, Lynch J, P OC, Dowling M. Breast cancer patients' experiences of adherence and persistence to oral endocrine therapy: A qualitative evidence synthesis. *Eur J Oncol Nurs*. 2020;44:101706.
111. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(21):4261-71.
112. Sammons SL, Topping DL, Blackwell KL. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets*. 2017;17(7):637-49.
113. Torres-Guzman R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Alvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(41):69493-507.
114. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2020;38(34):3987-98.

115. Johnston S, Martin M, O’Shaughnessy J, Hegg R, Tolaney S, Guarneri V, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2025.
116. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Datenbankabfrage – aktuelle Krebsstatistiken für Deutschland. 2025 [aktualisiert 12.01.2026].
117. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz MR, Hubner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer*. 2020;147(3):709-18.
118. Pierre Fabre Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Neratinib (Nerlynx®). Modul 3A 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3444/2019-11-28_Modul3A_Neratinib.pdf. [Zugriff am: 15.01.2026]
119. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2026. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html. [Zugriff am: 12.01.2026]
120. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: Estimated number of cases breast, both sexes, all ages. 2024 [aktualisiert 25.09.2025]; Verfügbar unter: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie-prevalence?mode=population&group_populations=0&types=2&prev_time=5&cancers=20.
121. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Altersgruppen. Stand: 20. Juni 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>. [Zugriff am: 12.01.2026]
122. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2024. Stand: März 2025. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf. [Zugriff am: 12.01.2026]
123. Rider A, Spurden D, Williams R, Corsaro M, Pike J, Law EH, et al. Latent Class Analysis to Identify and Describe Clinically Relevant Subgroups in a Multinational Study of Patients With HR+/HER2– Early Breast Cancer. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Breast Cancer Virtual Meeting • May 23–24, 2020 2020.
124. Jyothi A, Jha R, Brown J, Price GL, Method M. HTA-toolkit; Abemaciclib for HR+, HER2-, Early Stage Breast Cancer -Burden Module2020.
125. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno KR, et al., editors. Recurrence risk in early breast cancer as defined by clinicopathologic features 2021; ASCO Annual Meeting: American Society of Clinical Oncology.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-824/2022-10-20_Geltende%20Fassung_Abemaciclib_D-811.pdf. [Zugriff am: 01.12.2025]

127. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer). 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7240/2025-06-05_AM-RL-XII_Ribociclib_D-1137.pdf. [Zugriff am: 22.07.2025]
128. Lilly Deutschland GmbH. Patientenzahlherleitung: IQVIA, ADELPHI, Januar 2026.

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 3-21 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 12 Wochen versus 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Abemaciclib	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko Teilpopulation A1 und A2	Oral: kontinuierlich 2x täglich	365,0	1	365,0 Tage
Anastrozol		Oral: kontinuierlich 1x täglich	365,0	1	365,0 Tage
Exemestan ^a		Oral: kontinuierlich 1x täglich	365,0	1	365,0 Tage
Letrozol		Oral: kontinuierlich 1x täglich	365,0	1	365,0 Tage
Tamoxifen ^b		Oral: kontinuierlich 1x täglich	365,0	1	365,0 Tage
Olaparib ^c		Oral: kontinuierlich 2x täglich	365,0	1	365,0 Tage
Ribociclib		Oral: in Zyklen 1x täglich an Tag 1 bis Tag 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21,0	273,0 Tage
Mit Ausschaltung der Ovarialfunktion ^d					
Goserelin	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko Teilpopulation A1	subkutan (s.c.): 1x alle 28 Tage	13,0	1	13,0 Tage
Leuprorelin		s.c. oder i.m.: 1x alle 30 Tage	12,2	1	12,2 Tage
		s.c. oder i.m.: kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4,0	1	4,0 Tage
Triptorelin		s.c. oder i.m.: 1x alle 28 Tage	13,0	1	13,0 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin zugelassen.</p> <p>b: Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam (1), was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.</p> <p>c: Olaparib ist nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen zugelassen.</p> <p>d: Die GnRH-Analoga Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin werden bei prä- / perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; I.m.: intramuskulär; mg: Milligramm; s.c.: subkutan</p>					

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

Angaben zum Behandlungsmodus

Abemaciclib

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität (2).

Anastrozol

Anastrozol ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung des R-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen sowie zur adjuvanten Behandlung des HR-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2-3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben. Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1 mg Tablette. Für postmenopausale Frauen mit HR-positivem frühem invasivem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dauer einer adjuvanten endokrinen Therapie fünf Jahre (3).

Exemestan

Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2-3 Jahren adjuvanter

Initialtherapie mit Tamoxifen. Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette (entsprechend 25 mg Exemestan). Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom sollte die Behandlung bis zum Abschluss der 5-jährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden (4).

Letrozol

Letrozol ist zugelassen als adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit HR-positivem primärem Mammakarzinom sowie als erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über fünf Jahre. Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg). In der adjuvanten und der erweiterten adjuvanten Therapie sollte die Behandlung über fünf Jahre oder je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt, bis zum Tumorrezidiv fortgeführt werden. In der adjuvanten Therapie kann auch eine sequenzielle Behandlung (2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) in Betracht gezogen werden (5).

Tamoxifen

Tamoxifen ist zugelassen zur adjuvanten Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. Im Allgemeinen liegt die Dosierung zwischen 20 und 40 mg Tamoxifen täglich. In der Regel ist eine Dosis von 20 mg Tamoxifen ausreichend wirksam. In der adjuvanten Behandlung des frühen HR-positiven Brustkrebs wird zurzeit eine Behandlungsdauer von mindestens fünf Jahren empfohlen. Die optimale Dauer der Tamoxifen-Therapie bleibt weiterhin zu untersuchen (1).

Olaparib

Olaparib wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neo-adjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden. Die empfohlene Dosis für die Monotherapie oder für die Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 300 mg (zwei 150 mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg (6). Es wird empfohlen, dass die Patienten bis zu einem Jahr lang behandelt werden oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt.

Olaparib in Kombination mit endokriner Therapie

Für die empfohlene Dosierung des/der endokrinen Kombinationspartner/s (Aromatase-Inhibitor/Antiöstrogen und/oder LHRH) wird auf die Fachinformation des/der endokrinen Kombinationspartner/s verwiesen.

Ribociclib

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom

mit hohem Rezidivrisiko angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 400 mg Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Ribociclib sollte bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unverträglichen Toxizität eingenommen werden (7).

GnRH-Analoga

Die GnRH-Analoga Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin werden prinzipiell bei prämenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.

Goserelin

Goserelin ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Alle 28 Tage wird ein Implantat mit 3,6 mg Goserelin subkutan unter die Bauchhaut injiziert (8)

Leuprorelin

Leuprorelin ist zugelassen zur Behandlung des Mammakarzinoms prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Die Dosierung beträgt einmal monatlich 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat (9) oder einmal dreimonatlich 130 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel subkutan oder intramuskulär appliziert (10).

Triptorelin

Triptorelin ist zugelassen zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidiv-Risiko, für die der prämenopausale Status nach Chemotherapie bestätigt ist (11). Die empfohlene Dosis beträgt 3,75 mg Triptorelin; diese Dosis wird einmal monatlich (alle 4 Wochen) als intramuskuläre Injektion in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromataseinhibitor verabreicht. Für die adjuvante Behandlung in Kombination mit anderen Hormontherapien beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bis zu fünf Jahre.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen

Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Abemaciclib	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	365,0 Tage	150 mg	109.500 mg = 109,5 g
Anastrozol		365,0 Tage	1 mg	365 mg
Exemestan ^a		365,0 Tage	25 mg	9.125 mg
Letrozol		365,0 Tage	2,5 mg	912,5 mg
Tamoxifen ^b		365,0 Tage	20 mg	7.300 mg
Olaparib ^c		Teilpopulation A1 und A2	365,0 Tage	600 mg
Ribociclib	273,0Tage		400 mg	109.200 mg = 109,2 g
Mit Ausschaltung der Ovarialfunktion ^d				
Leuprorelin	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	12,2 Tage	3,75 mg	45,8 mg
		4,0 Tage	11,25 mg	45,0 mg
Goserelin		13,0 Tage	3,6 mg	46,8 mg
Triptorelin		13,0 Tage	3,75 mg	48,8 mg
<p>a: Exemestan ist nur in Kombination mit Triptorelin zugelassen.</p> <p>b: Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam (1), was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.</p> <p>c: Olaparib ist nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen zugelassen.</p> <p>d: Die GnRH-Analoga Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin werden bei prä- / perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch

Grundlagen 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.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Abemaciclib

Die empfohlene Dosierung von Abemaciclib beträgt 150 mg zweimal täglich in Kombination mit einer endokrinen Therapie (2). Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 300 \text{ mg} = 109.500 \text{ mg} = 109,5 \text{ g}$.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Anastrozol

Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1 mg Tablette (3). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 1 \text{ mg} = 365 \text{ mg}$.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Exemestan

Patientinnen mit Mammakarzinomen wird Exemestan einmal täglich in einer Dosis von 25 mg gegeben (4). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 25 \text{ mg} = 9.125 \text{ mg}$.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Letrozol

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Tamoxifen

Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut FI ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam (1). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 20 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg}$.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Olaparib

Die empfohlene Dosierung von Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln beträgt 300 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Patienten sollten bis zu einem Jahr lang behandelt werden (6). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 600 \text{ mg} = 219.000 \text{ mg} = 219 \text{ g}$.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ribociclib

Die empfohlene Dosis von Ribociclib beträgt einmal täglich 400 mg für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Behandlungspause. Die Zykluslänge beträgt insgesamt 28 Tage. Die Einnahme von Ribociclib sollte bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unverträglichen Toxizität erfolgen (7). Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $273 \times 400 \text{ mg} = 109.200 \text{ mg} = 109,2 \text{ g}$.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Leuprorelin

Leuprorelin wird entweder einmal monatlich mit 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat (9) oder dreimonatlich mit 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, jeweils suspendiert in 1 Milliliter (mL) Suspensionsmittel, s.c. oder Intramuskulär (i.m.), appliziert (10). Bei einer Therapiedauer von 12,2 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $12,2 \times 3,75 \text{ mg} = 45,8 \text{ mg}$, bei einer Therapiedauer von vier Tagen ergibt sich eine Jahresdosis von $4,0 \times 11,25 \text{ mg} = 45,0 \text{ mg}$.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Goserelin

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

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Triptorelin

Triptorelin wird alle 28 Tage als intramuskuläre Injektion mit einer Dosis von 3,75 mg gegeben (11). Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \times 3,75 \text{ mg} = 48,8 \text{ mg}$.

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. 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 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
Abemaciclib	6.068,30 € 150 mg, 168 Filmtabletten	5.723,26 € [1,77 €, 343,27 €]
Anastrozol	43,68 € 1 mg, 100 Filmtabletten	39,35 € [1,77 €, 2,56 €]
Exemestan ^a	127,53 € 25 mg, 100 Filmtabletten	116,57 € [1,77 €, 9,19 €]
Letrozol	61,68 € 2,5 mg, 120 Filmtabletten	55,93 € [1,77 €, 3,98 €]
Tamoxifen ^b	28,02 € 20,0 mg, 100 Tabletten	24,96 € [1,77 €, 1,32 €]
Olaparib ^c	4.678,83 € 150 mg, 112 Filmtabletten	4.413,14 € [1,77 €, 263,92 €]
Ribociclib	6.846,14 € 200 mg, 3x42 Filmtabletten ^e	6.844,37 € [1,77 €, 0,00 €]
Mit Ausschaltung der Ovarialfunktion ^d		
Leuprorelin	516,59 € 3,75 mg, 3 Fertigspritzen mit Injektionslösung	486,85 € [1,77 €, 27,97 €]
	1010,55 € 11,25 mg, 2 Fertigspritzen mit Injektionslösung	953,46 € [1,77 €, 55,32 €]
Goserelin	681,20 € 3,6 mg, 3 Fertigspritzen mit Injektionslösung	642,34 € [1,77 €, 37,09 €]
Triptorelin	236,80 € 3,75 mg; 1 Durchstechflasche mit Trockensubstanz mit Lösungsmittel	206,50 € [1,77 €, 28,53 €]
<p>a: Exemestan ist nur in Kombination mit Triptorelin zugelassen.</p> <p>b: Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam (1), was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.</p> <p>c: Olaparib ist nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen zugelassen.</p> <p>d: Die GnRH-Analoga Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin werden bei prä- / perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>e: Gemäß Gebrauchsinformation von Ribociclib sind Packungen mit 42 Stück für Patientinnen und Patienten vorgesehen, die eine tägliche Dosis von 400 mg (1x täglich 2 Tabletten) einnehmen (12).</p> <p>BRCA1/2: BreastCancer 1 und 2; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm</p> <p>Quelle: (13)</p>		

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

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-17 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15. Dezember 2025.

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Abemaciclib	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	–	–	–
Anastrozol		–	–	–
Exemestan		–	–	–
Letrozol		–	–	–
Tamoxifen		–	–	–
Olaparib		–	–	–
Ribociclib		–	–	–
Leuprorelin ^a		–	–	–
Goserelin ^a		–	–	–
Triptorelin ^a		–	–	–
a: Die GnRH-Analoga Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin werden bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv				

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

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Behandlungsmodi und der jeweiligen FI der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten. Wie bei anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Palbociclib (14), Ribociclib (15) oder Neratinib (16) hat der G-BA die von den Herstellern ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Laborwerte) nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher wird an dieser Stelle und in den nachfolgenden Tabellen und Erläuterungen auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
–	–
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Abemaciclib	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	–	–
Anastrozol		–	–
Exemestan		–	–
Letrozol		–	–
Tamoxifen		–	–
Olaparib		–	–
Ribociclib		–	–
Leuprorelin ^a		–	–
Goserelin ^a		–	–
Triptorelin ^a		–	–
<p>a: Die GnRH-Analoga Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin werden bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Abemaciclib	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko Teilpopulation A1 und A2	24.868,93 €	–	–	24.868,93 €
Anastrozol		143,63 €	–	–	143,63 €
Exemestan		425,48 €	–	–	425,48 €
Letrozol		170,12 €	–	–	170,12 €
Tamoxifen		91,10 €	–	–	91,10 €
Olaparib		57.528,43 €	–	–	57.528,43 €
Ribociclib		29.658,94 €	–	–	29.658,94 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
Mit Ausschaltung der Ovarialfunktion ^b					
Leuprorelin 3,75 mg; alle 30 Tage	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko Teilpopulation A1	1.979,86 €	–	–	1.979,86 €
Leuprorelin 11,25 mg; alle 3 Monate		1.906,92 €	–	–	1.906,92 €
Goserelin		2.783,47 €	–	–	2.783,47 €
Triptorelin		2.684,50 €	–	–	2.684,50 €
<p>a: Als Jahrestherapeutiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die GnRH-Analoga Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin werden bei prä- / perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2, HR: Hormonrezeptor</p> <p>Quelle: (17)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Abemaciclib ist der erste CDK4/6-Inhibitor zugelassen für die adjuvante Therapie des Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko eines Rezidivs und ergänzt die bisherige endokrine Standardtherapie.

Die Kombinationstherapie von Abemaciclib zeigt für die Zielpopulation eine dem bisherigen Therapiestandard (endokrine Monotherapie) überlegene Wirksamkeit bzgl. des IDFS. Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs kann derzeit jedoch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis anteilig darstellen wird.

Kontraindikationen für die Anwendung von Abemaciclib stellen lediglich Überempfindlichkeitsreaktionen gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile dar (2). Gegenanzeigen für Tamoxifen stellen ebenfalls Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Schwangerschaft und Stillzeit dar (1). Entsprechendes gilt für die Aromatasehemmer Anastrozol (3), Letrozol (einschließlich Prämenopause) (5) und Exemestan (einschließlich Prämenopause) (4).

Ein grundsätzlicher Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen ist somit nicht zu erwarten.

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

Als erster CDK4/6-Inhibitor in der Indikation zugelassen ist Abemaciclib eine weitere Therapieoption für die Behandlung des frühen Brustkrebs für Patienten mit hohem Rezidivrisiko.

Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs und der positiven Daten innerhalb der Zulassungsstudie kann derzeit jedoch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis anteilig darstellen wird. Ebenfalls ist nicht abschätzbar, wie die Entwicklung der zukünftigen Versorgungsanteile von Abemaciclib in der frühen Phase des Brustkrebs sein wird.

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 beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Ermittlung der Indikationen, des Anwendungsmodus, der Behandlungsdauern oder ggf. erforderlicher Prämedikationen werden die offiziellen Angaben der jeweiligen aktuellen FI (<http://www.fachinfo.de/>) verwendet. Für Informationen zu Preisen wurde die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 15.12.2025) herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ratiopharm GmbH. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm[®] 20 mg Tabletten. Mai 2024.
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios[®] 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2026.
3. ratiopharm GmbH. Fachinformation Anastrozol-ratiopharm[®] 1 mg Filmtabletten. Juni 2025.
4. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Aromasin[®] 25 mg überzogene Tabletten. November 2023.
5. Hexal AG. Fachinformation LetroHEXAL[®] 2,5 mg Filmtabletten. August 2024.
6. AstraZeneca AB. Fachinformation Lynparza[®] 100 mg Filmtabletten / Lynparza[®] 150 mg Filmtabletten. Oktober 2025.
7. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali[®] 200 mg Filmtabletten. April 2025.
8. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex[®] - gyn. März 2024.
9. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone[®]-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. September 2024.
10. Takeda GmbH. Fachinformation Trenantone[®] 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. September 2024.
11. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin[®] LA 3,75 mg. Januar 2025.
12. Novartis Pharma GmbH. Gebrauchsinformation Kisqali[®] 200mg Filmtabletten; Information für Patienten. September 2025.
13. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Stand 15.12. 2025; Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2025]

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf. [Zugriff am: 28.02.2025]
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.10.2025]
17. Lilly Deutschland GmbH. Berechnung Jahrestherapiekosten, Dezember 2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Brustkrebs im frühen Stadium.

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie

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

Brustkrebs im frühen Stadium

Die Einnahme von Verzenios sollte ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Dosisanpassungen

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

Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten:

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

Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhö

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

Empfehlungen zum Vorgehen bei Anstieg der Aminotransferasen

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

Empfehlungen zum Vorgehen bei interstitieller Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis
und*Empfehlungen zum Vorgehen bei venösen thromboembolischen Ereignissen (VTEs)*
und

Empfehlungen zum Vorgehen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten (ausgenommen Diarrhö, Anstieg der Aminotransferasen und ILD / Pneumonitis und VTEs)
(siehe Tabellen der FI).

Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen*Ältere Patientinnen*

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

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Zur Anwendung von Abemaciclib bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung, terminaler Niereninsuffizienz oder bei dialysepflichtigen Patientinnen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anwendung mit Vorsicht und einer engmaschigen Überwachung auf Anzeichen von Toxizität erfolgen.

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wurden Infektionen mit einer höheren Häufigkeit berichtet als bei Patientinnen, die mit endokriner

Therapie behandelt wurden. Bei Patientinnen unter Abemaciclib wurden Lungeninfektionen ohne gleichzeitige Neutropenie berichtet. Tödliche Ereignisse traten bei <1% der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs auf. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht und entsprechend behandelt werden.

Venöse Thromboembolie

Bei Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie wurden venöse Thromboembolien berichtet. Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome von tiefer Venenthrombose und Lungenembolie überwacht und entsprechend behandelt werden. Je nach Grad der venösen thromboembolischen Ereignisse (VTE) kann eine Dosisanpassung von Abemaciclib erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Erhöhte Aminotransferasen

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

Diarrhö

Diarrhö ist die häufigste Nebenwirkung. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten Diarrhö im Median etwa 6-8 Tage, und die Diarrhö dauerte im Median 7-12 Tage (Grad 2) bzw. 5-8 Tage (Grad 3) an. Diarrhö kann mit Dehydratation verbunden sein. Patientinnen sollten bei ersten Anzeichen von dünnem Stuhl die Behandlung mit Antidiarrhoika wie z. B. Loperamid beginnen, die orale Flüssigkeitszufuhr erhöhen und ihren Arzt informieren. Für Patientinnen, die eine Diarrhö \geq Grad 2 entwickeln, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

ILD / Pneumonitis

Bei Patientinnen, die Abemaciclib erhielten, wurde ILD/Pneumonitis gemeldet. Patientinnen sollten auf Lungensymptome, die auf eine ILD/Pneumonitis hinweisen überwacht werden und medizinisch angemessen behandelt werden. Abhängig vom Grad der ILD/Pneumonitis kann eine Dosisanpassung von Abemaciclib erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der FI). Ein endgültiges Absetzen von Abemaciclib ist bei Patientinnen mit ILD/Pneumonitis Grad 3 oder 4 erforderlich.

Arterielle thromboembolische Ereignisse

In Studien zu metastasiertem Brustkrebs wurde ein potentiell erhöhtes Risiko für schwerwiegende arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE), einschließlich des ischämischen Schlaganfalls und Myokardinfarkts, beobachtet, wenn Abemaciclib in Kombination mit endokrinen Therapien verabreicht wurde. Die Vorteile und Risiken einer Fortsetzung der Abemaciclib-Therapie bei Patienten mit schwerwiegenden ATE sollten berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

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

Viszerale Krise

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

Lactose

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

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einem Absinken der Plasma-Konzentration von Abemaciclib um 95% und der freien, der Aktivität angepassten Plasma-Konzentration von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten gemessen an Area Under the Curve (AUC_{0-∞}) um 77%. Die gleichzeitige

Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut) ist aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib zu vermeiden.

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

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

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

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

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Abemaciclib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Während bei Ratten keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt wurden, weisen zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Mäusen, Ratten und Hunden jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane bei Mäusen, Ratten oder Hunden und keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung bei Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

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

Von den häufigsten Nebenwirkungen traten Ereignisse Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von weniger als 5% auf, mit Ausnahme von Neutropenie, Leukopenie und Diarrhö.

Tabelle 3-22: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-3-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie^a (N=3.559) und nach der Markteinführung

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen ^b			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Leukopenie Anämie Thrombozytopenie Lymphopenie ^h		Febrile Neutropenie ^c	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit			

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ^f Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens) ^g Schwindel ^g			
Augenerkrankungen		erhöhter Tränenfluss	Photopsie Keratitis	
Gefäßerkrankungen		Venöse Thromboembolie ^c		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		ILD/ Pneumonitis ^d		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Erbrechen Übelkeit Stomatitis ^f	Dyspepsie ^f		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie ^g Pruritus ^g Ausschlag ^g	Störungen im Bereich der Nägel ^f Trockene Haut ^e		Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelschwäche ^e		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexia ^c Fatigue			
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht ^g Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht ^g			
<p>a: Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Tamoxifen oder Fulvestrant</p> <p>b: Infektionen enthalten alle bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sind</p> <p>c: Venöse thromboembolische Ereignisse umfassen tiefe Venenthrombosen (TVT), pulmonale Embolie, zerebrale Sinusvenenthrombose, axilläre Subklaviavenenthrombose, TVT der Vena cava inferior und Beckenvenenthrombose.</p> <p>d: ILD/Pneumonitis für Brustkrebs im frühen Stadium (eBC) umfasst alle gemeldeten bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der MedDRA SMQ interstitielle Lungenerkrankung sind. Für metastasierten Brustkrebs (mBC) umfassen die bevorzugten Bezeichnungen interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, organisierende Pneumonie, Lungenfibrose und Bronchitis obliterans.</p> <p>e: Berücksichtigt werden nur Nebenwirkungen im metastasierten Stadium (MONARCH 2 und MONARCH 3)</p> <p>f: Berücksichtigt werden nur Nebenwirkungen im frühen Stadium (monarchE)</p> <p>g: Häufig im frühen Stadium (monarchE), sehr häufig im metastasierten Stadium (MONARCH 2 und MONARCH 3)</p>				

Systemorganklasse (SOC)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
h: Häufig im metastasierten Stadium (MONARCH 2 und MONARCH 3), sehr häufig im frühen Stadium (monarchE) ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; eBC: Früher Brustkrebs; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; mBC: Metastasierter Brustkrebs; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; SMQ: Standardised MedDRA Queries; TVT: Tiefe Venenthrombose				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Neutropenie wurde studienübergreifend sehr häufig berichtet. In der monarchE-Studie wurde bei 45,8% der Patientinnen eine Neutropenie berichtet. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 19,1% der Patientinnen/Patienten berichtet, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie einnahmen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 30 Tage, die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 16 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 0,3% der Patientinnen berichtet. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 wurde bei 45,1% der Patientinnen eine Neutropenie berichtet. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2% der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 29-33 Tage, die mediane Zeit bis zur Erholung betrug 11-15 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 0,9% der Patientinnen berichtet. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine Neutropenie Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Diarrhö

Diarrhö war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. In der monarchE-Studie betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Diarrhö jeglichen Grades 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug sieben Tage bei Grad 2 bzw. fünf Tage bei Grad 3. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 betrug die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten Diarrhö-Ereignisses jeglichen Grades etwa 6-8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 9-12 Tage bei Grad 2 bzw. 6-8 Tage bei Grad 3. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib (siehe Abschnitt 4.2) ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

Erhöhte Aminotransferasen

In der Studie monarchE wurden bei Patientinnen / Patienten, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie erhielten, sehr häufig ALT- oder AST-Erhöhungen berichtet (12,3% bzw. 11,8%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 2,6% bzw. 1,6% der Patientinnen/Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 118 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 14,5 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der

AST-Erhöhung Grad 3 oder 4 betrug 90,5 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 11 Tage.

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

Kreatinin

Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte. In der Studie monarchE wurde bei 99,3% der Patientinnen ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte (basierend auf Laborbefunden) festgestellt, davon hatten 0,5% der Patientinnen Erhöhungen Grad 3 oder 4. Bei Patientinnen, die eine alleinige endokrine Therapie erhielten, wurde bei 91,0% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade).

In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 konnte bei 98,3% der Patientinnen ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte (basierend auf Laborbefunden) festgestellt werden; davon hatten 1,9% der Patientinnen Erhöhungen Grad 3 oder 4. Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant allein erhielten, wurde bei 78,4% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration (gemessen anhand der Iohexol-Clearance) (siehe Abschnitt 4.5). In klinischen Studien stiegen Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher.

Überdosierung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In Anhang II der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht:

Anhang IIB: Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

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

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

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

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

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang IID: Bedingung oder Einschränkung für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels:

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post authorisation efficacy study [PAES]): Zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Verzenios in Kombination mit einer

endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko, sollte der MAH eine 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung der monarchE-Studie vorlegen.

Fällig am: Q2/2026

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden in der Zusammenfassung des EU-Risiko-Management-Plans (EU-RMP, Version 1.3) beschrieben (2) und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht (3):

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Reproduktions- und Entwicklungstoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - FI, Abschnitt 4.1 und 4.6 - Empfehlungen für prä-/perimenopausale Frauen, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie erhalten, sind in der FI, Abschnitt 4.1 enthalten - Empfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter sind in der FI, Abschnitt 4.6 enthalten 	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Schwangerschafts- und Still(zeit)-Follow-up-Bögen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (fehlende Information)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - FI, Abschnitt 4.2 und 5.2 - Empfehlungen und Information zur Anwendung von Abemaciclib bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sind in Abschnitt 4.2 und 5.2 der FI enthalten 	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von Nebenwirkungen und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
EU-RMP: EU-Risiko-Management-Plan; FI: Fachinformation		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2026.
2. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan Abemaciclib 2022.
3. European Medicines Agency (EMA). Verzenios - Assessment report (Procedure No. EMEA/H/C/004302/II/0013). 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 03.09.2025]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des 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 3-24 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 gegebenenfalls 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 gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Großes Blutbild	„Das große Blutbild ist wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle zwei Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert. Vor Behandlungsbeginn sollen absolute Neutrophilenzahlen (ANC=Absolute Neutrophilenzahl) $\geq 1500/\text{mm}^3$, Thrombozytenzahlen $\geq 100.000/\text{mm}^3$ und die Hämoglobinkonzentration ≥ 8 g/dl betragen“ (S.1 Abschnitt 4.2).	ja
2	Lebertransaminasen	„Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle zwei Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert.“ (S.2 Abschnitt 4.2).	ja
ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; DL: Deziliter			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der FI ist Verzenios® September 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, 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 3-24 bei.

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

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

Als Quelle wurde die EBM-Version vom 4. Quartal 2025 (2) herangezogen.

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 gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar 2026.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2025. 2025 [aktualisiert 18.09.2024/15.12.2025]; Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/documents/praxis/abrechnung/ebm/archiv/2025-4-ebm.pdf>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den

Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.

Tabelle 3-25: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend.								
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.