

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Abemaciclib (Verzenios<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 3A**

*Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben*

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

Stand: 22.12.2022

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....  | <b>1</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>7</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 8        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 8        |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 9        |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....  | 11       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....   | 11       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....   | 12       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 12       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....   | 25       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....  | 28       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....  | 36       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....   | 41       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....  | 42       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....   | 43       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....   | 53       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....  | 53       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 57       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....   | 59       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 61       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....   | 63       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....  | 64       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....  | 64       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....   | 65       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 66       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....   | 66       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....  | 76       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....  | 76       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....  | 77       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 78       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....  | 79       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....   | 79       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V..... | 79       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....   | 81       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs (8. Auflage).....   | 19           |
| Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC (8. Auflage) .....   | 21           |
| Tabelle 3-3: Brustkrebs: Molekulare Subtypen, Häufigkeiten und Prognose.....   | 23           |
| Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in<br>Deutschland im Jahr 2017 und 2018 .....  | 31           |
| Tabelle 3-5: Brustkrebsinzidenz in Deutschland für 2014-2018 .....   | 32           |
| Tabelle 3-6: 2-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate .....  | 33           |
| Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate .....  | 34           |
| Tabelle 3-8: Inzidenz von Brustkrebs für die Jahre 2022-2027 .....   | 35           |
| Tabelle 3-9: 2-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs für die Jahre 2022-2027.....  | 35           |
| Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....   | 37           |
| Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation für das vorliegende AWG und Bestimmung<br>der Anzahl der Patientinnen .....  | 38           |
| Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen<br>besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....      | 42           |
| Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und<br>zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 54           |
| Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und<br>zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 57           |
| Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und<br>zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 58           |
| Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....  | 60           |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel<br>gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige<br>Vergleichstherapie) ..... | 61           |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 62           |
| Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu<br>bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....           | 63           |
| Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und<br>die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                       | 63           |
| Tabelle 3-21: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-III-Studien von Abemaciclib in<br>Kombination mit endokriner Therapie <sup>a</sup> (N=3.559).....                                    | 73           |
| Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP.....  | 78           |
| Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des<br>zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....                    | 80           |

## Abbildungsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Weltweite Krebsinzidenz bei Frauen 2018.....                         | 29           |
| Abbildung 3-2: Weltweite Krebsmortalität bei Frauen 2018.....                       | 29           |
| Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50 ..... | 33           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AGO              | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.   |
| AJCC             | American Joint Committee on Cancer  |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase   |
| ANC              | Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Counts)                                    |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase   |
| AUC              | Area Under the Curve  |
| AWG              | Anwendungsgebiet  |
| BRCA1 und 2      | Breast Cancer 1 und 2   |
| BRCP             | Breast Cancer Resistance Protein  |
| Bzgl.            | Bezüglich   |
| Bzw.             | Beziehungsweise   |
| Ca.              | Circa   |
| CDK4/6           | Cyclin-abhängige Kinase 4/6 (Cyclin-Dependent Kinase 4/6)                                 |
| Cm               | Zentimeter  |
| CYP              | Cytochrom   |
| DCIS             | Duktales Carcinoma in situ  |
| D. h.            | Das heißt   |
| DL               | Deziliter   |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab   |
| EPAR             | European Public Assessment Report   |
| ER               | Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)  |
| ESMO             | European Society of Medical Oncology  |
| ESO              | European School of Oncology   |
| EU-RMP           | EU-Risk-Management-Plan   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| Ggf.             | Gegebenenfalls  |
| GKV              | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| GnRH             | Gonadotropin Releasing Hormon   |
| HER2             | Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) |
| HR               | Hormonrezeptor  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| ICD              | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| IDC              | Invasives duktales Karzinom (Invasive Ductal Carcinoma)  |
| IHC              | Immunhistochemie   |
| ILD              | Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)  |
| I.m.             | Intramuskulär  |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen   |
| ISH              | In situ Hybridisierung   |
| Ki67             | Antigen Ki (Kiel)-67   |
| LCIS             | Lobuläres Carcinoma in situ  |
| LHRH             | Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)   |
| MATE             | Multidrug and Toxin Extrusion Protein  |
| Mg               | Milligramm   |
| ML               | Milliliter   |
| Mm               | Millimeter   |
| MRT              | Magnetresonanztomographie  |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities   |
| NW               | Nebenwirkung   |
| OCT2             | Organic Cation Transporter 2   |
| P-gp             | P-Glycoprotein   |
| PIK3CA           | Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat 3-kinase, katalytische Untereinheit alpha   |
| PGR              | Progesteronrezeptor  |
| RKI              | Robert Koch-Institut   |
| S.c.             | Subkutan (Subcutaneous)  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SmPC             | Summary of Product Characteristics   |
| TMK              | Tumorregister Mammakarzinom  |
| TNBC             | Triple-negativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer)  |
| TNM              | Tumor-Node-Metastasis  |
| TRM              | Tumorregister München  |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                      |
|------------------|---------------------------------------|
| TVT              | Tiefe Venenthrombose                  |
| U. a.            | Unter anderem                         |
| UICC             | Union Internationale Contre le Cancer |
| V. a.            | Vor allem                             |
| VTE              | Venöse Thromboembolien                |
| Z. B.            | Zum Beispiel                          |
| 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 gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Abemaciclib (Verzenios®) 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 Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinising Hormone Releasing Hormon [LHRH])-Agonisten kombiniert werden [1]. Darüber hinaus ist Abemaciclib 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. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden [1].

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs und umfasst die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib im Anwendungsgebiet (AWG) A (Kombination mit einem Aromatasehemmer) bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. Im Zuge einer initialen Nutzenbewertung hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 02.05.2019 den Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bis zum 31.12.2022 [2] für die folgende Teilpopulation befristet: Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (a1).

Für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener Therapie (Teilpopulation b1) oder prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben oder mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulationen a2 und b2) hatte der G-BA im Zuge des Beschlusses vom 02.05.2019 keine Befristung ausgesprochen. Aktuellere, nutzenbewertungsrelevante Evidenz als jene, welche bereits im Dossier vom 26.10.2018 [3] dargestellt wurde, liegt für diese Teilpopulationen nicht vor.

Damit in Einklang ist die Teilpopulation a1 im Rahmen dieser Neubewertung Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) wählt für die Teilpopulation **Anastrozol oder Letrozol** (siehe Abschnitt 3.1.2) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

Für das vorliegende AWG wird für Teilpopulation a1 davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht [4].

### 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).*

Ein Beratungsgespräch zur Festlegung der ZVT für die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer hat nicht stattgefunden.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

In der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-400) mit Beschluss vom 02.05.2019 [2] wurde folgende ZVT vom G-BA für postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Teilpopulation a1), festgelegt:

- Anastrozol oder
- Letrozol oder
- Fulvestrant oder
- Gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

In der Folge hat sich die ZVT im vorliegenden AWG geändert. Im Rahmen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant fand am 08.01.2021 ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-324) mit dem G-BA zur Festlegung der ZVT statt [4]. Zudem übermittelte der G-BA mit Datum vom 07.10.2021 eine Information über die Änderung der ZVT für die Teilpopulation a1 im vorliegenden AWG [5]. Die dort aufgeführten ZVT-Optionen wurden im Beschluss zur Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-754) mit Inkrafttreten am 19.05.2022 [6] bestätigt, womit folgende ZVT im AWG für Teilpopulation a1 vorgesehen ist:

- Anastrozol oder
- Letrozol oder
- Fulvestrant oder
- Ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Aufgrund der Aktualität dieses Beschlusses war aus Sicht von Lilly keine erneute Beratung zur Festlegung der ZVT erforderlich. Diese Einschätzung erfolgt vor dem Hintergrund, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet seitdem nicht geändert hat und keine weiteren Arzneimittel zugelassen wurden. Zudem ergab sich in der erneuten Bewertung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA für Palbociclib im gleichen Anwendungsgebiet keine Änderung der ZVT.

Aus der gemäß Information über die Änderung der ZVT vom 07.10.2021 [5] sowie G-BA-Beschluss vom 19.05.2022 [6] für das AWG und die Teilpopulation a1 festgelegten ZVT wählt Lilly **Anastrozol oder Letrozol** als ZVT zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier aus.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der Fachinformation [1] entnommen. Die Angaben zur ZVT entstammen der Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 08.01.2021 [4] sowie der Information über die Änderung der ZVT für die Teilpopulation a1 im vorliegenden AWG vom 07.10.2021 [5] und wurden mit dem Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vom 19.05.2022 bestätigt [6].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Vom 2. Mai. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3767/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-400\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3767/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_BAnz.pdf). [Zugriff am: 07.11.2022]
3. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 4A. Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2701/2018-10-26\\_Modul4A\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2701/2018-10-26_Modul4A_Abemaciclib.pdf). [Zugriff am: 26.10.2022]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 08. Januar 2021. Beratungsanforderung 2020-B-324. Abemaciclib zur Behandlung des HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 07.10.2021. Beratungsanforderung 2021-B-336-z. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Abemaciclib zur Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. 2021.
6. 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) Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). Vom 19. Mai. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5433/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-754\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5433/2022-05-19_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-754_BAnz.pdf). [Zugriff am: 07.11.2022]

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Definition und Häufigkeit der Erkrankung**

Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Die relevante Zielpopulation für das vorliegende Dossier umfasst postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben [1].

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

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

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

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

Mit rund 69.400 Neuerkrankungen im Jahr 2017 und 69.900 Neuerkrankungen im Jahr 2018 ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzukommen noch mindestens 6.000 in situ Tumore (DCIS) [2, 7]. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt damit etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Etwa drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre. Insgesamt liegt die Wahrscheinlichkeit an Brustkrebs zu erkranken, für im Jahr 2008 in Deutschland geborene Mädchen bei 9% [4].

### **Ätiologie/Pathogenese**

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

Die Ätiologie von Brustkrebs ist weitgehend unbekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen (Multi-Step-Karzinogenese) handelt. In etwa 25-30% der familiär gehäuft auftretenden Fälle liegt der genetischen Belastung eine Veränderung der Reparaturgene, der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene Breast Cancer 1 und 2 (BRCA1 und 2), zugrunde [2, 4, 8]. Frauen mit einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation erkranken statistisch gesehen circa (ca.) 20 Jahre früher als Frauen ohne familiäres Risiko und haben ein lebenslanges Risiko von durchschnittlich 60%, an Brustkrebs zu erkranken. Zudem konnten mittlerweile auch weitere Risikogene identifiziert werden [8]. Aktuell können ca. 50% der familiär gehäuft auftretenden Mammakarzinome anhand bekannter genetischer Veränderungen erklärt werden.

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

### **Risikofaktoren**

Die Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind bislang nicht vollständig geklärt. Es wurden jedoch multiple Faktoren identifiziert, die die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Brustkrebs beeinflussen [10-15].

**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) [16].
- Geschlecht: Häufigeres Auftreten bei Frauen als bei Männern [16]
- Späte Menopause: Alter bei Beginn  $\geq 55$  Jahre. Eine hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens erhöht das Risiko [17].
- Exposition gegenüber einer Hormontherapie: Östrogen- und Progestin-Exposition [18-21]
- Gewicht und Bewegung: Übergewicht und mangelnde Bewegung [22, 23]
- Dichte des Brustgewebes: Hohe mammographische Dichte [16, 21, 24]
- Menstruation: Frühe Menarche (Alter bei Beginn  $\leq 12$  Jahre) [25]
- Behandlung mit oralen Kontrazeptiva [26-29]
- Eine geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit [16, 30, 31].
- Diethylstilbestrol-Exposition [16, 32, 33]

- Genetische Faktoren [34], spezielle Erbgutvarianten, die zum Brustkrebsrisiko beitragen (Single Nucleotide Polymorphisms) [8, 35], mit genetischen Mutationen, wie z. B. BRCA1, BRCA2, partner and localiser of BRCA2 (PALB2), RAD51 [36].
- Familiäre Brustkrebsanamnese [16, 37]. Rund 30% aller Frauen mit Brustkrebs in Deutschland weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung [8].
- Benigne Brustkrankung in der Anamnese [38-40]
- Exposition gegenüber Bestrahlung [41, 42]
- Ethnizität: 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. [43].
- Konsum von Alkohol [44]
- Typ-2-Diabetes mellitus [36]

**Protektive Faktoren** gegen die Entstehung von Brustkrebs sind z. B.:

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

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

Brustkrebs tritt, wie bereits beschrieben, nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Gemäß den Daten des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2018 sind in Deutschland die Neuerkrankungsraten für Frauen fast 100-fach höher als für Männer. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren für Männer und bei 64 Jahren für Frauen [2].

### **Diagnostik und Screening**

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

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



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

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

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

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

Entsprechend der deutschen S3-Leitlinie sollen beim invasiven Brustkrebs in der Primärdiagnostik der ER- und PGR-Status sowie der HER2-Status vorzugsweise bereits an der Stanzbiopsie bestimmt werden. Die Bestimmung des ER/PGR-Status soll immunhistochemisch erfolgen. Ein Tumor wird als ER/PGR-positiv angesehen, wenn mindestens 1% der untersuchten Tumorzellkerne positiv für einen der Hormonrezeptoren sind [8]. Die Leitlinien empfehlen ebenfalls 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 [51].

Zusätzlich kann die Proliferationsrate durch den IHC-Nachweis von Ki67 bestimmt werden [8]. Ein Zusammenhang zwischen dem immunhistochemisch bestimmten Ki67-Proliferationsindex und der Prognose konnte in zahlreichen klinischen Brustkrebs-Studien gezeigt werden. Eine Meta-Analyse belegt, dass Ki67 ein unabhängiger prognostischer Parameter für das Gesamtüberleben von Brustkrebspatientinnen ist. Die Prognose der Tumoren mit hoher Ki67-Positivität ist signifikant schlechter als die der Ki67-niedrig exprimierenden Tumore [8]. Entsprechend den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO), korreliert der Rückgang der Ki67-Expression unter zwei- bis vierwöchiger neoadjuvanter endokriner Therapie (endokrine Sensitivität) mit der Prognose [52].

## Klinisches Bild

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

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

## Verlauf der Erkrankung

Die große Mehrheit der Patientinnen mit Brustkrebs (ca. 90%) wird in frühen Tumorstadien diagnostiziert [56]. Nach der initialen Therapie mit kurativer Absicht erleiden jedoch bis zu 20% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs innerhalb der ersten zehn Jahre ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung im Rahmen einer endokrinen Standard-Therapie [57, 58].

Die Krankheitsprogression oder ein Rezidiv können aber gerade beim HR-positiven Mammakarzinom auch viele Jahre nach der initialen Diagnose/Therapie erfolgen [59]. Beim Begriff „Rezidiv“ ist zwischen einem Lokalrezidiv in der Brust beziehungsweise (bzw.) Brustwand, welches kurativ behandelt werden kann, und dem Fernrezidiv, das heißt (d. h.) Metastasen, zu unterscheiden. Letzteres ist in der Regel nicht heilbar und wird palliativ behandelt.

Eine Analyse des Tumorregisters München (TRM) (Jahre 1978-2003) bestätigt, dass 16% der untersuchten M0-Patientinnen, also Patientinnen ohne vorliegende Fernmetastasen, die mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose Metastasen entwickelten [60].

Ein geringerer Anteil der Frauen befindet sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im metastasierten Stadium (de novo metastasierter Brustkrebs) [61]. Die Prognose im metastasierten Stadium ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp,

der Lokalisation der Metastasen, dem Alter der Patientinnen, dem Vorliegen von Komorbiditäten, der Vorbehandlung sowie dem metastasenfrem Intervall [62]. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar. Auswertungen des PRAEGNANT-Registers aus dem Jahr 2022 zeigen für den HR-positiven, HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten in Anhängigkeit von der Therapie zwischen 2,6 Jahren (Chemotherapie), 4,4 Jahren (endokrine Therapie) und 5,1 Jahren (Cyclin-abhängige Kinase [CDK]4/6-Inhibitor + endokrine Therapie) [63]. Die Spannbreite der Überlebenszeiten ist auch im metastasierten Stadium groß und reicht bis zu mehreren Jahren [64].

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

Die Belastung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs ist beträchtlich [65]. Die Lebensqualität bei Brustkrebs wird durch zahlreiche patientenbezogene, krankheits- und behandlungsbedingte Faktoren beeinflusst [66], wie die Verschlechterung des körperlichen und emotionalen Wohlbefindens, sowie die Notwendigkeit der Bewältigung von Symptomen der Tumorerkrankung und Nebenwirkungen (NW) der Therapie wie z. B. Schmerzen, Fatigue, Depression und Angst [65, 67, 68]. Eine Beeinträchtigung der sozialen Funktionen wie auch der Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens können ebenfalls die Lebensqualität mindern [65].

Die primären Ziele der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses sind damit palliativ, mit dem Ziel der Verlängerung des Lebens und der Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität [69].

Eine Tumorprogression ist nach einer retrospektiven Analyse beim metastasierten Brustkrebs mit einer Verschlechterung der körperlichen Symptome, Fatigue, körperlichen Schmerzen, Schlafproblemen, NW durch die Therapie, Verzweiflung und Verschlechterung der Aktivität assoziiert [70]. Berücksichtigt werden muss ebenfalls ein möglicher negativer Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patientinnen [71]. Eine multinationale Studie untersuchte die Lebensqualität und tägliche Produktivität bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemo- oder eine Hormontherapie erhielten. Die Verschlechterung der Aktivität (gemessen durch den Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire) war in dieser Studie ausgeprägter bei den Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, als bei denen mit einer endokrinen Therapie. Zudem war die antihormonelle Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit einer besseren Lebensqualität assoziiert und die Patientinnen waren zufriedener mit ihrer Behandlung [68].

Ähnliche Resultate ergaben sich im Rahmen des Adelphi Real World Advanced Breast Cancer Disease Specific Programme Overall bei 739 Patientinnen (USA und Europa) mit zum Großteil metastasiertem Brustkrebs, davon in der Mehrzahl mit viszerale Metastasen. Die Patientinnen mit einer endokrinen Therapie wiesen eine signifikant bessere Lebensqualität und eine höhere Zufriedenheit mit der Therapie auf als diejenigen mit einer Chemotherapie [72].

Hinsichtlich der Erfassung der Lebensqualität in der Onkologie kann eine beobachtete Veränderung (Verschlechterung) dauerhaft oder vorübergehend sein. Vorübergehende Beeinträchtigungen der Lebensqualität rühren dabei oft von Symptomen her, die vor allem

(v. a.) zu Beginn der Therapie auftreten (z. B. Diarrhoe) und durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement oder Dosisanpassung gut in den Griff zu bekommen sind. In einer palliativen Situation wird eine dauerhafte Verschlechterung daher als relevanter angesehen [73].

### Klassifikation: Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung

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

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die UICC aktualisieren die TNM-Klassifikation in regelmäßigen Abständen [74].

Die folgende Tabelle 3-1 zeigt die TNM-Klassifikation für Brustkrebs, 8. Auflage [75] basierend auf der deutschen S3-Leitlinie [8].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs (8. Auflage)

| <b>T = Primärtumor</b> |   |
|------------------------|---|
| TX                     | Primärtumor kann nicht beurteilt werden   |
| T0                     | Kein Anhaltspunkt für Primärtumor   |
| Tis                    | Carcinoma in situ   |
| Tis (DCIS)             | Duktales Carcinoma in situ  |
| Tis (LCIS)             | Lobuläres Carcinoma in situ   |
| Tis (Paget)            | Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor<br>Anmerkung:<br>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.<br>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   |

| <b>T = Primärtumor</b>  |   |
|---|---|
| T4a   | Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)  |
| T4b   | Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust   |
| T4c   | Kriterien 4a und 4b   |
| T4d   | Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom  |
| <b>N = Regionale Lymphknoten</b>  |   |
| NX  | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)  |
| N0  | Keine regionären Lymphknotenmetastasen  |
| N1  | Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II  |
| N2  | Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen  |
| N2a   | Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert  |
| N2b   | Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen   |
| N3  | Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna |
| N3a   | Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten   |
| N3b   | Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen   |
| N3c   | Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten   |
| <b>M = Fernmetastasen</b>   |   |
| M0  | Keine Fernmetastasen  |
| M1  | Fernmetastasen  |
| AJCC: American Joint Committee on Cancer; Cm: Zentimeter; DCIS: Duktales Carcinoma in situ; LCIS: Lobuläres Carcinoma in situ; TNM: Tumor-Node-Metastasis |   |
| Quellen: [8, 75]  |   |

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 (8. Auflage)

| Stadium   | T-Stadium | N-Stadium | M-Stadium |
|---|-----------|-----------|-----------|
| 0   | Tis       | N0        | M0        |
| IA  | T1*       | N0        | M0        |
| IB  | T0        | N1mi      | M0        |
|   | T1*       | N1mi      | M0        |
| IIA   | T0        | N1        | M0        |
|   | T1*       | N1        | M0        |
|   | T2        | N0        | M0        |
| IIB   | T2        | N1        | M0        |
|   | T3        | N0        | M0        |
| IIIA  | T0        | N2        | M0        |
|   | T1*       | N2        | M0        |
|   | T2        | N2        | M0        |
|   | T3        | N1        | M0        |
|   | T3        | N2        | M0        |
| IIIB  | T4        | N0        | M0        |
|   | T4        | N1        | M0        |
|   | T4        | N2        | M0        |
| IIIC  | Alle T    | N3        | M0        |
| IV  | Alle T    | Alle N    | M1        |
| *(schließt T1mi ein)<br>TNM: Tumor-Node-Metastasis<br>Quelle: [8] |           |           |           |

Der Begriff fortgeschrittener Brustkrebs wird verwendet, um ein Krankheitsstadium zu beschreiben, das entweder lokal fortgeschritten (d. h. primär nicht operabel bzw. im Gesunden zu resezierern) oder metastasiert ist [8, 76]. Das lokal fortgeschrittene bzw. nicht operable Stadium oder das Auftreten von Fernmetastasen bedeutet eine palliative Therapiesituation (UICC IIIC und IV).

Die in der MONARCH-3-Studie und MONARCH plus-Studie eingeschlossenen Patientinnen können in der TNM-Klassifikation unter den Stadien T4 bzw. M1 sowie nach UICC in den Stadien IIIC und IV eingegliedert werden.

### ***Histopathologisches Grading***

Das histopathologische Tumorgrading beschreibt das Ausmaß der Veränderung der Tumorzelle im Vergleich zur Ursprungszelle. Es ist prognostisch bezüglich (bzgl.) der Aggressivität bzw. der Malignität des Tumors. Das Grading reicht von Grad 1 (niedrig-maligne; gut-differenziert) bis Grad 3 (hoch-maligne; schlecht-differenziert) [77], stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar und bestimmt in der Regel die Behandlung mit [78].

### **Prognostische und prädiktive Faktoren**

Neben der Tumorgröße, dem Ausmaß der Ausbreitung des Tumors in die Lymphknoten, dem Vorliegen von (Fern-)Metastasen sowie dem histopathologischen Tumorgrading wird die Prognose der Patientinnen von den folgenden Faktoren beeinflusst [8, 79]:

- Molekulare Subtypen anhand des Hormonrezeptor-Status, des HER2-Status sowie von Proliferationsfaktoren (Ki67)
- Alter der Patientinnen
- Vorliegen von Komorbiditäten
- Body-Mass-Index
- Lymph- bzw. Blutgefäßinvasion
- Tumorzellen im Knochenmark
- Zirkulierende Tumorzellen
- Krankheitsfreies Intervall
- Tumormasse des Rezidivs
- Ausgangstumorstadium
- Zeitraum bis zur Metastasierung
- Lokalisation und Anzahl der Metastasen (z. B. schlechtere Prognose bei viszeraler Metastasierung) [54, 80]
- Ethnizität [81]

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

### **Molekulare Subtypen**

Wie zuvor beschrieben, ist Brustkrebs keine homogene Erkrankung [4]. Die umfangreiche molekulare Charakterisierung hat die Betrachtung von Brustkrebs deutlich verändert und umfasst neben der IHC (z. B. ER, PR, HER2, Ki67), die genomische Analyse (z. B. BRCA1, BRCA2, Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha [PIK3CA]) wie auch die Charakterisierung durch Immunomarker (Tumor infiltrierende Lymphozyten und Programmed death-ligand 1) [36].

Brustkrebs wird auf Basis der auf der Zelloberfläche exprimierten Rezeptoren bzw. anhand eines immunhistochemischen Algorithmus grundsätzlich in vier molekulare (intrinsische)

Subtypen (Luminal A, Luminal B, basal-like und HER2-enriched; siehe Tabelle 3-3), unterteilt [8]. Tumore vom Typ Luminal A sind am stärksten differenziert und langsam wachsend. Der basale Subtyp (triple-negativ, TNBC) und der HER2-Typ sind schlecht differenziert und mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert [82].

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

| Molekularer Subtyp              | Inzidenz (Brustkrebs, weltweit diagnostiziert) [83-85] | Typischer histol. Grad [86, 87] | 4-Jahres-ÜL-Rate [88] | Versagen einer initialen Therapie des frühen Brustkrebs innerhalb von 7 Jahren <sup>a</sup> [89] | Immunhistochemische Charakteristika  |
|---------------------------------|--|---------------------------------|-----------------------|--|--|
| <b>Luminal A</b>                | 42–59%   | 1-2                             | 93%                   | 9%   | ER-positiv und/oder PGR-positiv<br>HER2-negativ<br>Niedriges Ki67              |
| <b>Luminal B</b>                | 6–19%<br>(ca. 30-40% HR-positiv, HER2-negativ)         | 2-3                             | <90%                  | 15%  | ER-positiv und/oder PGR-positiv<br>HER2-positiv<br>HER2-negativ mit hohem Ki67 |
| <b>Basal-like (TNBC)</b>        | 7–12%  | 2-3                             | 83%                   | 25%  | ER-negativ<br>PGR-negativ<br>HER2-negativ                                      |
| <b>HER2-Typ (HER2-enriched)</b> | 10–20%   | 3                               | 77%                   | 28%  | ER-negativ<br>PGR-negativ<br>HER2-positiv                                      |

a: Lokales Rezidiv oder Fernmetastase innerhalb eines Zeitraums von median 7 Jahren nach Beginn einer Therapie für de novo frühen Brustkrebs  
ER: Östrogenrezeptor; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor, Ki67: Antigen KI-67 (Ki: Kiel); PGR: Progesteronrezeptor; ÜL: Überlebensrate  
Quelle: [8]

### ***Mutationen bei Brustkrebs***

Zusätzlich kann eine Mutationsdiagnostik durchgeführt werden, die v. a. beim metastasierten Brustkrebs den Einsatz von zielgerichteten Therapien ermöglicht. Folgende genetische Alterationen werden überprüft: BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, GATA3, PIK3CA, HER2-



Mutation (unabhängig vom HER2-Status), Estrogen Receptor 1, Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase-Genfusion sowie Mikrosatelliteninstabilität. [52, 90]

Die Prävalenz der entsprechenden Mutationen, die mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einer schlechteren Prognose assoziiert sind [91], variiert zwischen den Brustkrebssubtypen und wird für den HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs angegeben mit:

BRCA: 5% [92], PIK3CA: 44% [90], TP53: 21% [90], GATA3: 14% [90].

### ***Hormonrezeptor-Status und HER2-Status***

Der Status des Hormonrezeptors ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie; Hormonrezeptor-negative Tumore werden als endokrin nicht ansprechbar angesehen [93]. Die endokrine Behandlung stellt die wesentliche Therapieoption für die Patientinnen mit HR-positiven Tumoren dar [94-96].

Der Anteil der Brustkrebs-Patientinnen mit einer Überexpression des HER2-Rezeptors (HER2-positiv) liegt in einer Größenordnung von 15-20% [4, 97]. Brustkrebs-Patientinnen mit einem HER2-positiven Tumor weisen im Vergleich zu Patientinnen mit einem anderen Subtyp ohne entsprechende Therapie eine insgesamt schlechtere Prognose, eine hohe Rezidivrate und ein kürzeres Überleben auf [97, 98]. Patientinnen mit Tumoren vom HER2-negativen Subtyp besitzen im Vergleich eine geringere Neigung zur Metastasenbildung und eine deutlich bessere Prognose [54, 99, 100].

Auswertungen des PRAEGNANT-Registers aus dem Jahr 2022 zeigen für den HR-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten in Anhängigkeit von der Therapie zwischen 30,9 Monaten (Chemotherapie), 52,6 Monaten (endokrine Therapie) und 61,2 Monaten (CDK4/6-Inhibitor + endokrine Therapie) [63]

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

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

Eine Erfassung von 1.395 Patientinnen, die bei Beginn der Erstlinien-Therapie in die laufende, prospektive deutsche Kohortenstudie TMK zwischen Februar 2007 und Oktober 2015 rekrutiert wurden, ergab einen Anteil des HR-positiven/HER2-negativen Subtyps von 54% [101]. Das deutsche PRAEGNANT-Register ermittelte für die Rekrutierungszeit von Juli 2014 bis März 2017 einen Anteil von ca. 68% (958 Patientinnen) für diesen Subtyp [102]. Je nach Quelle und Erhebung liegt für Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die Häufigkeit des Auftretens des HR-positiven, HER2-negativen Subtyps zwischen 50,6% und 77% [53, 99, 100, 103]

Erwähnt werden muss, dass es im Verlauf der Erkrankung zu einem Wechsel des Hormonrezeptor- oder HER2-Status kommen kann und auch die Metastasen diesbezüglich andere Eigenschaften als die Primärerkrankung aufweisen können [104, 105].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden [1].

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol/Letrozol) bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist trotz gegenwärtig verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine Heilung nicht möglich. Die Behandlungsziele im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium sind mit Symptomlinderung, Erhalt bzw. Verbesserung der Lebensqualität sowie Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens rein palliativ [4, 8, 96].

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

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Prognose**

Die Prognose des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinoms ist ungünstig und abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp, der Lokalisation von Metastasen, dem Alter der Patientin, dem Vorliegen von Komorbiditäten, der Vorbehandlung sowie dem metastasenfrem Intervall [62]. Da der metastasierte Brustkrebs nicht heilbar ist, wird er palliativ behandelt. Das Hauptziel ist somit die Verlängerung des Überlebens und Symptomlinderung unter Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität [101].

## **Zusammenfassung der grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten beim HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs**

Nach aktuellem Stand gilt die endokrin-basierte Therapie national und international als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [4, 8, 52, 96].

In den folgenden Abschnitten werden die entsprechenden Empfehlungen der relevanten nationalen und internationalen Leitlinien zusammengefasst.

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

Die aktuellen Empfehlungen der AGO aus dem Jahr 2022 sehen die endokrin-basierte Therapie als erste Therapieoption des metastasierten HR-positiven Brustkrebses [52]. Den höchsten Empfehlungsgrad für postmenopausale Frauen mit HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs erhält dabei eine Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant. Hinsichtlich einer endokrinen Monotherapie sieht die Leitlinie keinen Hinweis auf die Überlegenheit eines einzelnen Aromatasehemmers. Um eine spätere Therapie mit dem Mammalian Target of Rapamycin-Inhibitor Everolimus gemäß dessen Zulassungsstatus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinien-Therapie bevorzugt ein nicht-steroidaler Aromatasehemmer eingesetzt werden.

Die 5. Ausgabe der European School of Oncology (ESO)/ESMO-Leitlinie spricht sich für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs für eine Kombinationstherapie aus CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib, Ribociclib oder Abemaciclib) mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant als Therapiestandard aus. Zwar sehen die Autoren eine entsprechende Kombinationstherapie überwiegend im Kontext einer initialen endokrinen Therapie, die Leitlinie weist dabei aber explizit darauf hin, dass noch nicht abschließend geklärt sei, ob CDK4/6-Inhibitoren bevorzugt an Patientinnen mit oder ohne Vorbehandlung gegeben werden sollten. Zudem nennt die Leitlinie Aromatasehemmer, Tamoxifen oder Fulvestrant als bevorzugte Komponenten eines endokrinen Therapieansatzes und führt aus, dass für einige Patientinnen auch eine endokrine Monotherapie eine Therapieoption darstellen kann [96].

### **Bestehender therapeutischer Bedarf im Allgemeinen**

Viele Jahre war die endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs der Therapiestandard. Seit 2016 steht für dieses Patientinnen-Kollektiv mit den CDK4/6-Inhibitoren eine weitere Substanzklasse und Therapieoption zur Verfügung, die stark synergistische Effekte mit den endokrinen Standardtherapien aufweist [76, 96, 106].

In Deutschland sind neben Abemaciclib die zwei weiteren CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib und Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen [107, 108]. Für Abemaciclib zeigte sich in der MONARCH-2-Studie (Gesamtstudie) ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl beim progressionsfreien als auch Gesamtüberleben zugunsten des Abemaciclib+Fulvestrant-Arms mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 9,4 Monate [109].

Aufgrund der deutlich verbesserten Wirksamkeit im Vergleich zur Behandlung mit einer endokrinen Standardtherapie allein, werden die CDK4/6-Inhibitoren weltweit als großer Fortschritt in der Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses gewertet. Dies zeigt sich sowohl in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien [4, 8, 52, 96], als auch im breiten Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren in der deutschen Versorgungsrealität. Zwar befinden sich Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auch bei Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor zusätzlich zur endokrinen Therapie noch in einer palliativen Behandlungssituation, durch den Einsatz dieser Substanzklasse wurden in den vergangenen Jahren jedoch deutliche Überlebensvorteile erreicht. Der ungedeckte therapeutische Bedarf im Kontext der deutschen Versorgungsrealität ergibt sich daher überwiegend innerhalb der Gruppe der CDK4/6-Inhibitoren.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Abemaciclib**

Der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib, welcher in der Kombination mit einem Aromatasehemmer Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist, unterscheidet sich im Hinblick auf in vitro Versuche sowie pharmakokinetisch deutlich von den beiden anderen zuvor beschriebenen CDK4/6-Inhibitoren [110]: 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 [111]. 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.

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. [108]. Abemaciclib hingegen hat keinen Einfluss auf CYP3A4 [1].

Die beiden Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus untersuchen Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol bei

postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. Eine Meta-Analyse der aktuellen Datenschnitte vom Juli 2021 (MONARCH-3) bzw. Mai 2020 (MONARCH-plus) zeigt, dass Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol das Gesamtüberleben signifikant verlängert. Der Vorteil beim medianen Gesamtüberleben lag in der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Studie MONARCH-3 bei 12,6 Monaten. Zudem zeigten die Studienergebnisse eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie das Hinauszögern einer nachfolgenden Chemotherapie.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Weltweit ist Brustkrebs die häufigste Krebserkrankung und die häufigste Krebstodesursache bei Frauen (Vgl. Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2).

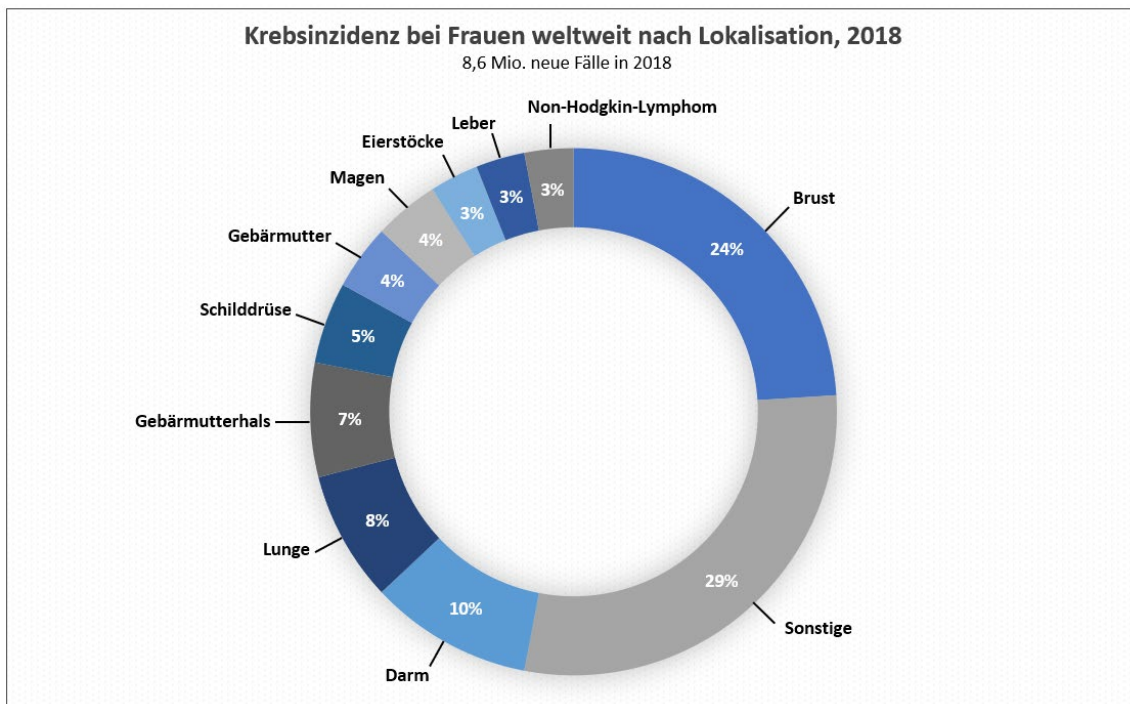


Abbildung 3-1: Weltweite Krebsinzidenz bei Frauen 2018

Quelle: modifiziert nach [112, 113]

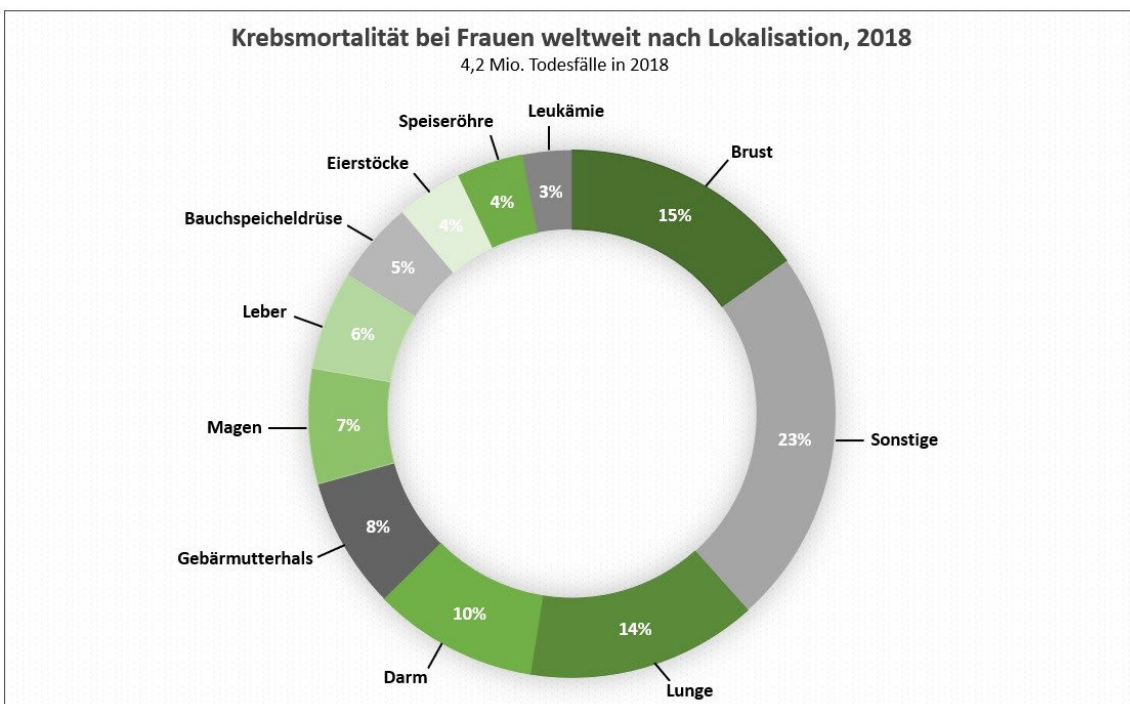


Abbildung 3-2: Weltweite Krebsmortalität bei Frauen 2018

Quelle: modifiziert nach [112, 113]

Entsprechend einer populationsbasierten Auswertung steigen die weltweite Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs für prä- und postmenopausale Frauen an. Weltweit wurde 2018 bei ca. 645.000 prämenopausalen und 1,4 Millionen postmenopausalen Frauen Brustkrebs

diagnostiziert, mit mehr als 130.000 Todesfällen unter den prämenopausalen und 490.000 Todesfällen unter den postmenopausalen Frauen [114].

Obwohl sich die Diagnoseverfahren verbessert haben, ist Brustkrebs weiterhin die häufigste Krebserkrankung bei Frauen. Auf Männer entfallen etwa 1% der jährlichen Neuerkrankungen [2].

In Deutschland ist Brustkrebs mit ca. 69.900 Neuerkrankungen jährlich (bezogen auf das Jahr 2018, vergleiche Tabelle 3-4) ebenfalls die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzukommen noch mindestens 6.000 in situ Tumore (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 304.100, für Männer mit 2.800 angegeben [2].

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland im Jahr 2017 und 2018

| Epidemiologische Maßzahlen   | 2017       |        | 2018   |        | Prognose 2022 |        |
|--|------------|--------|--------|--------|---------------|--------|
|  | Frauen     | Männer | Frauen | Männer | Frauen        | Männer |
| Neuerkrankungsrate   | 69.390     | 690    | 69.900 | 720    | 66.800        | 770    |
| Rohe Neuerkrankungsrate <sup>a</sup>   | 165,7      | 1,7    | 166,4  | 1,8    | 158,0         | 1,9    |
| Standardisierte Neuerkrankungsrate <sup>a,b</sup>  | 111,7      | 1,1    | 112,6  | 1,1    | 105,6         | 1,1    |
| Mittleres Erkrankungsalter <sup>c</sup>  | 65         | 72     | 64     | 71     | -             | -      |
|  |            |        |        |        |               |        |
| Mortalität   | 2017       |        | 2018   |        | 2019          |        |
| Sterbefälle  | 18.401     | 192    | 18.591 | 195    | 18.519        | 193    |
| Rohe Sterberate <sup>a</sup>   | 43,9       | 0,5    | 44,3   | 0,5    | 44,0          | 0,5    |
| Standardisierte Sterberate <sup>a,b</sup>  | 22,9       | 0,3    | 22,8   | 0,3    | 22,3          | 0,3    |
| Mittleres Sterbealter  | 76         | 77     | 76     | 76     | 76            | 75     |
|  |            |        |        |        |               |        |
| Prävalenz und Überlebensraten  | 5 Jahre    |        |        |        |               |        |
|  | Frauen     | Männer | -      | -      | -             | -      |
| Prävalenz  | 304.100    | 2.800  | -      | -      | -             | -      |
| Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>d</sup>   | 79 (77–81) | 68     | -      | -      | -             | -      |
| Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>d</sup>   | 88 (86–89) | 84     | -      | -      | -             | -      |
| Prävalenz und Überlebensraten  | 10 Jahre   |        |        |        |               |        |
|  | Frauen     | Männer | -      | -      | -             | -      |
| Prävalenz  | 559.300    | 4.700  | -      | -      | -             | -      |
| Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>d</sup>   | 67 (63–69) | 53     | -      | -      | -             | -      |
| Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>d</sup>   | 83 (79–85) | 83     | -      | -      | -             | -      |
| a: Je 100.000 Personen<br>b: Alterstandardisiert nach alter Europabevölkerung<br>c: Median<br>d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)<br>ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme<br>Quelle: [2] |            |        |        |        |               |        |



### Inzidenz von Brustkrebs

Laut der Datenauswertung des Zentrums für Krebsregister (ZfKD) sind im Jahr 2018 69.900 Frauen und 720 Männer neu an Brustkrebs erkrankt. Die rohe Erkrankungsrate liegt demnach bei Frauen bei 166,4 und bei Männern bei 1,8 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 (2014-2018) zu entnehmen. Die Inzidenz ist in diesem Fall als die Anzahl der Neuerkrankungen mit Brustkrebs pro Jahr definiert. Es ist zu erkennen, dass die Neuerkrankungen bei beiden Geschlechtern mit steigendem Alter zunehmen [115].

Tabelle 3-5: Brustkrebsinzidenz in Deutschland für 2014-2018

| Alter   | 2014  |      | 2015  |     | 2016  |     | 2017  |      | 2018  |      |
|---------|-------|------|-------|-----|-------|-----|-------|------|-------|------|
|         | w     | m    | w     | m   | w     | m   | w     | m    | w     | m    |
| 0 - 4   | 0     | 0    | 0     | 0   | 0     | 0   | 0     | 0,1  | 0     | 0    |
| 5 - 9   | 0     | 0    | 0     | 0   | 0     | 0   | 0     | 0    | 0     | 0    |
| 10 - 14 | 0     | 0    | 0     | 0   | 0     | 0,1 | 0     | 0    | 0     | 0    |
| 15 - 19 | 0,1   | 0    | 0,3   | 0   | 0,3   | 0   | 0,1   | 0    | 0,1   | 0    |
| 20 - 24 | 1,8   | 0    | 1,8   | 0   | 1,7   | 0   | 1,7   | 0    | 1,6   | 0    |
| 25 - 29 | 10,3  | 0    | 10,8  | 0   | 11,6  | 0,1 | 10,7  | 0    | 10,9  | 0    |
| 30 - 34 | 32,4  | 0,1  | 31,9  | 0,1 | 31,7  | 0   | 31,5  | 0    | 32    | 0,1  |
| 35 - 39 | 68,1  | 0,1  | 66,9  | 0,1 | 64,4  | 0,3 | 64,7  | 0,2  | 74    | 0,2  |
| 40 - 44 | 122   | 0,4  | 125,2 | 0,5 | 129,9 | 0,4 | 125,4 | 0,4  | 118,5 | 0,6  |
| 45 - 49 | 186,9 | 0,8  | 187,4 | 0,7 | 180,9 | 1   | 178,6 | 0,8  | 186,2 | 0,9  |
| 50 - 54 | 257,3 | 1,3  | 252,2 | 1,3 | 256,7 | 1,1 | 243,9 | 1,1  | 255,4 | 1    |
| 55 - 59 | 246,8 | 1,8  | 243   | 1,7 | 237,4 | 1,9 | 219,3 | 1,7  | 224,9 | 2    |
| 60 - 64 | 313,9 | 3,1  | 303,9 | 3,3 | 294,9 | 2,8 | 288,1 | 3,1  | 282,3 | 3    |
| 65 - 69 | 380,7 | 4,4  | 374,2 | 4,8 | 362,3 | 4,5 | 354,7 | 4,3  | 348,6 | 4,1  |
| 70 - 74 | 318,6 | 5,3  | 315,1 | 5,6 | 304,4 | 5,8 | 313,8 | 5,3  | 304,8 | 5,7  |
| 75 - 79 | 378,8 | 7,7  | 366,2 | 7   | 359   | 7,5 | 365,5 | 6,9  | 357,7 | 6,9  |
| 80 - 84 | 352,2 | 9,9  | 355,3 | 8,2 | 362,2 | 8,4 | 366   | 8,2  | 374,8 | 8,1  |
| 85      | 376,5 | 10,8 | 376,2 | 8,6 | 363,7 | 11  | 363,1 | 10,2 | 350,5 | 10,2 |

w: weiblich; m: männlich  
Quelle: [115]

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 [116].

Die altersspezifischen Erkrankungsraten werden in Abbildung 3-3 dargestellt.

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017–2018

je 100.000

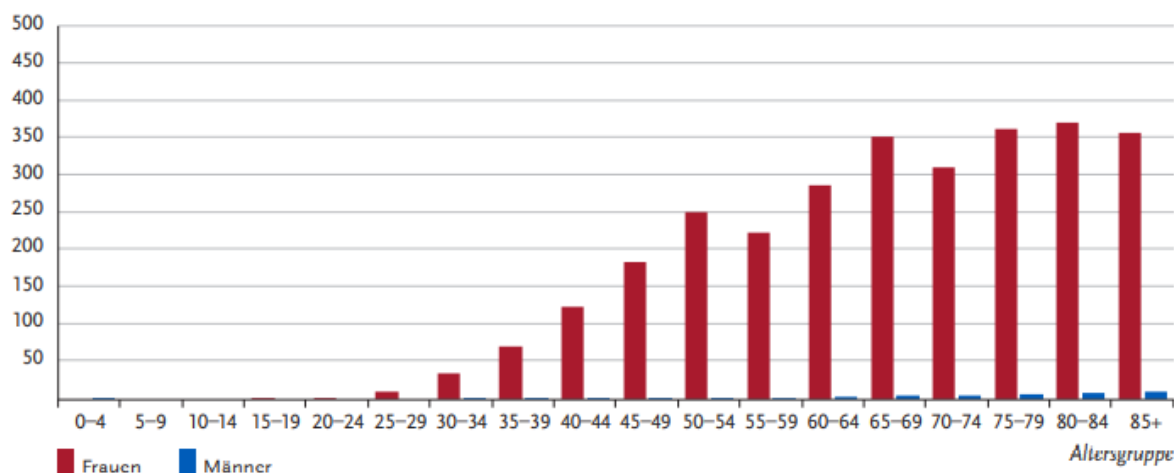


Abbildung 3-3: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50

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 (2014-2018) unterteilt nach Frauen und Männern [115].

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

| Alter         | 2014         |            | 2015         |            | 2016         |            | 2017         |            | 2018         |            |
|---------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
|               | w            | m          | w            | m          | w            | m          | w            | m          | w            | m          |
| 0 - 44        | 63,8         | 0,2        | 61,6         | 0,2        | 60           | 0,2        | 58,5         | 0,2        | 58,1         | 0,2        |
| 45 - 54       | 427,8        | 1,8        | 425,7        | 1,7        | 426,7        | 1,7        | 420,5        | 1,7        | 425,4        | 1,8        |
| 55 - 64       | 551,4        | 4          | 534,6        | 3,8        | 521,1        | 3,9        | 500,5        | 3,9        | 482,2        | 4,1        |
| 65 - 74       | 702,7        | 9,7        | 683,6        | 8,5        | 662,7        | 9          | 640          | 8,5        | 625,5        | 8,5        |
| 75            | 621          | 15,6       | 614,9        | 13,1       | 601,9        | 13,2       | 611,9        | 14         | 624          | 14,1       |
| <b>Gesamt</b> | <b>328,3</b> | <b>3,2</b> | <b>321,9</b> | <b>2,9</b> | <b>316,1</b> | <b>3,0</b> | <b>311,1</b> | <b>3,0</b> | <b>309,2</b> | <b>3,1</b> |

w: weiblich; m: männlich  
Quelle: [115]

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

| Alter                                     | 2014   |      | 2015   |      | 2016   |      | 2017   |      | 2018   |      |
|---|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|
|   | w      | m    | w      | m    | w      | m    | w      | m    | w      | m    |
| <b>0 - 44</b>                             | 125,8  | 0,3  | 121,5  | 0,3  | 118,8  | 0,3  | 116,6  | 0,3  | 114,9  | 0,3  |
| <b>45 - 54</b>                            | 943,5  | 3,3  | 951,4  | 3,3  | 959,2  | 3,6  | 957,4  | 3,5  | 965,6  | 3,6  |
| <b>55 - 64</b>                            | 1326   | 8,4  | 1291,4 | 8,1  | 1257,9 | 8,2  | 1215,6 | 7,8  | 1177,4 | 8    |
| <b>65 - 74</b>                            | 1755,8 | 21   | 1707,4 | 20,1 | 1658,9 | 20,2 | 1595,8 | 18,8 | 1540,9 | 18,2 |
| <b>75</b>                                 | 1484,3 | 36,8 | 1460,2 | 35,1 | 1438,7 | 34,9 | 1441,9 | 33,8 | 1450,7 | 33,2 |
| <b>Gesamt</b>                             | 768,8  | 7,1  | 755    | 6,9  | 744,1  | 7,0  | 732,2  | 6,8  | 723,1  | 6,8  |
| w: weiblich; m: männlich<br>Quelle: [115] |        |      |        |      |        |      |        |      |        |      |

*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 unter anderem (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 [117] wurde eine entsprechende Prognose der Inzidenz und 2- und 5-Jahres-Prävalenz bis 2024 dargestellt.

Der Ansatz basierte überwiegend auf den hier bereits verwendeten Daten des ZfKD und der aktuellen Daten der Koordinierten Bevölkerungsberechnung (G1-L1-W1) des statistischen Bundesamtes [118].

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 die Jahre bis 2027:

Tabelle 3-8: Inzidenz von Brustkrebs für die Jahre 2022-2027

|  |        | 2022   | 2023   | 2024   | 2025   | 2026   | 2027   |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Bevölkerung (x 1000)<sup>a</sup></b>            | Frauen | 42.274 | 42.281 | 42.268 | 42.234 | 42.178 | 42.102 |
|  | Männer | 41.254 | 41.276 | 41.277 | 41.257 | 41.215 | 41.153 |
| <b>Inzidenz<sup>b</sup> (Rohe Rate)</b>            | Frauen | 166,4  | 166,4  | 166,4  | 166,4  | 166,4  | 166,4  |
|  | Männer | 1,8    | 1,8    | 1,8    | 1,8    | 1,8    | 1,8    |
| <b>Inzidenz<sup>c</sup> (Fallzahl)</b>             | Frauen | 70.343 | 70.356 | 70.334 | 70.277 | 70.184 | 70.058 |
|  | Männer | 742    | 743    | 743    | 743    | 742    | 741    |
| <b>Gesamt</b>                                      |        | 71.085 | 71.099 | 71.077 | 71.020 | 70.926 | 70.799 |
| a: Referenz [118]                                  |        |        |        |        |        |        |        |
| b: Fortschreiben der in 2018 beobachteten Inzidenz |        |        |        |        |        |        |        |
| c: Eigene Berechnung                               |        |        |        |        |        |        |        |

Tabelle 3-9: 2-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs für die Jahre 2022-2027

|   |        | 2022    | 2023    | 2024    | 2025    | 2026    | 2027    |
|---|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Bevölkerung (x 1000)<sup>a</sup></b>           | Frauen | 42.274  | 42.281  | 42.268  | 42.234  | 42.178  | 42.102  |
|   | Männer | 41.254  | 41.276  | 41.277  | 41.257  | 41.215  | 41.153  |
| <b>2-Jahres-Prävalenz<sup>b</sup> (Rohe Rate)</b> | Frauen | 309,2   | 309,2   | 309,2   | 309,2   | 309,2   | 309,2   |
|   | Männer | 3,1     | 3,1     | 3,1     | 3,1     | 3,1     | 3,1     |
| <b>2-Jahres-Prävalenz<sup>c</sup> (Fallzahl)</b>  | Frauen | 130.711 | 130.733 | 130.693 | 130.588 | 130.414 | 130.179 |
|   | Männer | 1.279   | 1.280   | 1.280   | 1.279   | 1.278   | 1.276   |
| <b>Gesamt</b>                                     |        | 131.990 | 132.013 | 131.973 | 131.867 | 131.692 | 131.455 |

|   |        | 2022    | 2023    | 2024    | 2025    | 2026    | 2027    |
|---|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>5-Jahres-Prävalenz<sup>b</sup> (Rohe Rate)</b>   | Frauen | 723,1   | 723,1   | 723,1   | 723,1   | 723,1   | 723,1   |
|   | Männer | 6,8     | 6,8     | 6,8     | 6,8     | 6,8     | 6,8     |
| <b>5-Jahres-Prävalenz<sup>c</sup> (Fallzahl)</b>    | Frauen | 305.683 | 305.734 | 305.640 | 305.394 | 304.989 | 304.440 |
|   | Männer | 2.805   | 2.807   | 2.807   | 2.805   | 2.803   | 2.798   |
| <b>Gesamt</b>                                       |        | 308.488 | 308.541 | 308.447 | 308.199 | 307.792 | 307.238 |
| a: Referenz [118]                                   |        |         |         |         |         |         |         |
| b: Fortschreiben der in 2018 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)  | Anzahl der Patienten in der<br>Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit)  | Anzahl der GKV-Patienten in<br>der Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) |
|--|---|--|
| Abemaciclib in Kombination mit<br>einem Aromatasehemmer als initiale<br>endokrine Therapie   | Postmenopausale Frauen mit<br>Hormonrezeptor (HR)-<br>positivem, HER2-negativem<br>lokal fortgeschrittenem oder<br>metastasiertem Brustkrebs, die<br>noch keine initiale endokrine<br>Therapie erhalten haben | 4.762 – 29.026   |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-<br>positiv: Hormonrezeptor-positiv |   |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

### Anwendungsgebiet von Abemaciclib

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [1]. Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Anwendung in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben. Es wird für das vorliegende AWG davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht [119].

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

Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen im vorliegenden AWG innerhalb der deutschen Bevölkerung, erfolgt in sechs Schritten, die dabei jeweils auf den Voraussetzungen bzw. Definitionen des vorhergehenden Schrittes aufbauen.

Wie auch in anderen Indikationen ist die Ermittlung der Anteile zur Bestimmung der Patientenpopulationen aus öffentlich zugänglichen Quellen schwierig und daher mit Unsicherheit verbunden. Bei der Ermittlung der Zielpopulation orientiert sich Lilly daher zu Beginn (Schritte 1 bis 4) an den bereits abgeschlossenen und bewerteten Abemaciclib-Dossiers [103, 120-122] und leitet die Zielpopulation dann unter Hinzunahme der Versorgungsrealität

ab. Dazu werden Publikationen der deutschen Krebsregister TMK [101] und PRAEGNANT [63, 102] herangezogen.

- Schritt 1: Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland
- Schritt 2: Anteil der Patientinnen aus Schritt 1 mit lokal fortgeschrittenem (Stadium IIIC) oder metastasiertem Brustkrebs (Stadium IV)
- Schritt 3: Anteil der Patientinnen aus Schritt 2 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs
- Schritt 4: Anteil der postmenopausalen Patientinnen aus Schritt 3 mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs
- Schritt 5: postmenopausale Patientinnen aus Schritt 4 mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie
- Schritt 6: Bestimmung der GKV-Zielpopulation

Die gesamte Herleitung der Zielpopulation für das vorliegende AWG wird nachfolgend zusammengefasst in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Herleitung der Zielpopulation für das vorliegende AWG und Bestimmung der Anzahl der Patientinnen

|   | <b>Prävalenz bzw. Inzidenz</b>  | <b>Untergrenze</b> | <b>Obergrenze</b> |
|---|---|--------------------|-------------------|
| <b>Schritt 1:</b> Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland  | -   | 66.800             | 304.100           |
| <b>Schritt 2:</b> Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs   | Anteile:<br>Untergrenze 21,35 %<br>(6,45%+3,6%+11,3%)<br>Obergrenze: 22,7%<br>(7,8%+3,6%+11,3%) | 14.262             | 69.031            |
| <b>Schritt 3:</b> Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs                    | Untergrenze 54,0%<br>Obergrenze 68,0%   | 7.701              | 46.941            |
| <b>Schritt 4:</b><br>Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs | 84,0%   | 6.469              | 39.430            |

|   | <b>Prävalenz bzw. Inzidenz</b> | <b>Untergrenze</b> | <b>Obergrenze</b> |
|---|--------------------------------|--------------------|-------------------|
| <b>Schritt 5:</b><br>Postmenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie                         | 83,3% (11,1%+72,2%)            | 5.389              | 32.845            |
| <b>Schritt 6:</b><br>Bestimmung der GKV-Zielpopulation  | 88,37%                         | 4.762              | 29.026            |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor<br>Quelle: [123] |                                |                    |                   |

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

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

Hierzu orientiert sich Lilly an der Vorgehensweise zum Dossier von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant, auf dessen Basis der G-BA bereits Zahlen innerhalb der Indikation bestimmt hat [103].

Zur Bestimmung der Zielpopulation wurde zunächst die Gesamtzahl an Patientinnen in Deutschland ermittelt, die an Brustkrebs erkrankt. Dazu wurde die prognostizierte Inzidenz des RKI für das Jahr 2022 als Untergrenze gewählt. Diese beträgt 66.800 Neuerkrankungen im Jahr 2021 [2].

Als Obergrenze wurde die 5-Jahres-Prävalenz bei Frauen zugrunde gelegt, die laut Schätzung des RKI für die ICD-10-C50 im Jahr 2020 bei 304.100 liegt [2].

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

Dieser Schritt setzt sich aus mehreren Teilschritten zusammen und wird in der Folge auf die in Schritt 1 ermittelte Spanne angewendet. Dabei wird sich an der Herleitung der bereits bewerteten Nutzendossiers zu Abemaciclib orientiert [103, 120-122]. Dort wurde in mehreren Teilschritten die Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ermittelt.

In den vorangegangenen Dossiers wurde ein Anteil der Patientinnen mit primär metastasiertem Brustkrebs von 7,8% ermittelt, welcher auf aktualisierten Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein beruht [103, 122, 124]. Die Krebsregister der Bundesländer aus Bayern, Hessen, Baden-Württemberg, Saarland und das Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen weisen diesen Anteil ebenfalls aus [125-129]. Da diese Angaben teilweise Grafiken zu entnehmen sind und die Werte nicht als Zahlenwert angegeben werden, besteht hier eine Unsicherheit. Berechnet man aus diesen Angaben jedoch den Mittelwert, so liegt der Anteil bei 6,45%. Demzufolge liegt der Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium IV



entsprechend der Klassifikation der UICC – bezogen auf die Neuerkrankungen in den Jahren 1997 bis 2017 zum Diagnosezeitpunkt zwischen 6,45% und 7,8%.

Weiterhin wird der Anteil der Patientinnen bestimmt, die bei der Primärdiagnose noch keine Metastasen hatten und diese erst im Verlauf der Erkrankung entwickelten. Dieser Anteil beträgt 11,3% und geht überwiegend aus den Daten des TRM hervor. Dieser Wert wurde bei Patientinnen ermittelt, bei denen es innerhalb von fünf Jahren nach Diagnosestellung zu einer Metastasierung gekommen ist. Die Daten des TRM wurden bereits in früheren Verfahren berücksichtigt [103, 120]; für die vorliegende Nutzenbewertung wurde auf die aktuellsten Daten des TRM zurückgegriffen [130].

Im letzten Teil des Herleitungsschrittes wurde der Anteil der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs auf Basis des UICC-Stadiums IIC aus dem Krebsregister Baden-Württemberg aus dem Jahr 2009 berücksichtigt. Dieser Anteil liegt bei 3,6% [129] und umfasst Patienten die einen Lymphknotenbefall N3 aufweisen und somit als nicht-kurativ eingestuft wurden. Andere Krebsregister weisen diese Daten nicht oder nicht spezifisch genug aus.

Somit ergibt sich für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein Anteil von 21,35% bis 22,7%. Wendet man diesen prozentualen Anteil auf die unter Schritt 1 ermittelte Unter- bzw. Obergrenze an, ergibt sich damit für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine Untergrenze von 14.262 bzw. Obergrenze von 69.031 Patientinnen.

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

Der Anteil an HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs wird im TMK-Register mit 54% [101], im PRAEGNANT-Register mit 68% [102] und im Ribociclib-Nutzendossier auf Basis des TRM mit ca. 58% [131] beziffert.

Wendet man die Spanne von 54% bis 68% auf die unter Schritt 2 berechnete Unter- bzw. Obergrenze an, die die übrigen Angaben innerhalb des Ribociclib-Nutzendossiers einschließt (58% bzw. 61,2%), so ergeben sich eine Untergrenze von 7.701 und eine Obergrenze von 46.941 Patientinnen.

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

Die Aufteilung der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach dem jeweiligen Menopausenstatus wird analog der Herleitung und Schätzung aus dem Dossier für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant [103] vorgenommen, die durch das Dossier von Ribociclib in der Größenordnung bestätigt wird. Der Anteil für postmenopausale Patientinnen beträgt 84,0%. Es ergibt sich damit eine Unter- bzw. Obergrenze von 6.469-39.430 Patientinnen mit postmenopausalem Status.

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

Gemäß der aktuellen Publikation des PRAEGNANT-Registers erhalten 11,1% der dort eingeschlossenen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine endokrine Monotherapie und 72,2% eine Kombinationstherapie aus CDK4/6-Inhibitor und einer endokrinen Therapie, insgesamt also 83,3% [63].

Legt man die aus dem PRAEGNANT-Register berichteten Anteile (11,1%+72,2%=83,3%) bei der Berechnung der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie zugrunde und wendet sie auf den vorherigen Herleitungsschritt an, ergibt sich damit eine Unter- bzw. Obergrenze von 5.389-32.845 für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und postmenopausalen Status, die eine endokrine Therapie in der Erstlinien-Behandlung erhalten.

***Schritt 6 – Anzahl der GKV-Zielpopulation***

Gemäß des GKV-Spitzenverbandes waren im Jahr 2020 88,37% [132] der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert (Stand September 2022).

Damit beträgt die GKV-Zielpopulation für die Therapie von Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern als Initialtherapie für Patientinnen im postmenopausalen Status: 4.762–29.026.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: 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 einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie   | Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben | Beträchtlich             | 4.762-29.026                    |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv |  |                          |                                 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 dargestellte Herleitung der Patientenzahlen wurde analog zu den zuvor eingereichten Nutzendossiers zu Abemaciclib aufbereitet und aktualisiert, sofern neuere Evidenz vorlag und spiegelt die Versorgungsrealität in Deutschland wider. Unsicherheiten wurden adressiert.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

*berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

Das Krankheitsbild und aktuelle Therapiestandards bzw. Informationen zum therapeutischen Bedarf wurden gemäß der zitierten Publikationen bzw. der betreffenden aktuellen relevanten Leitlinien [4, 8, 52, 96] beschrieben. Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für Brustkrebs in Deutschland und der Zielpopulation wurden die aktuell verfügbaren Angaben des RKI [2], verschiedene Krebsregisterdaten [124-130] bzw. Publikationen (TMK, PRAEGNANT) [63, 101, 102] sowie die Angaben der Nutzendossiers und G-BA-Beschlüsse von Abemaciclib und Ribociclib [103, 120-122, 131] herangezogen. Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Kennzahlen des GKV-Spitzenverbandes verwendet [132].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2022.
2. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/ki\\_d\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile). [Zugriff am: 31.08.2022]
3. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Brustkrebs. 2022. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/was-ist-brustkrebs.php>. [Zugriff am: 12.12.2022]
4. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R, et al. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>. [Zugriff am: 16.08.2022]
5. American Cancer Society. Types of Breast Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>. [Zugriff am: 12.12.2022]
6. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Cancer fact sheets: Breast Cancer. 2020. Verfügbar unter:

- <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. [Zugriff am: 13.09.2022]
7. Robert Koch-Institut (RKI). Brustkrebs (Mammakarzinom). ICD-10 C50. Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. 2021. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs\\_node.html;jsessionid=842053566903CF3C3D90020B306A8B4F.1\\_cid363](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html;jsessionid=842053566903CF3C3D90020B306A8B4F.1_cid363). [Zugriff am: 16.08.2022]
  8. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni 2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 12.12.2022]
  9. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*. 2016;534(7605):47-54.
  10. Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(5):1052-9.
  11. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005;6(10):798-808.
  12. Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res*. 1991;125(2):214-22.
  13. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev*. 2000;26(4):291-302.
  14. Hankey BF, Curtis RE, Naughton MD, Boice JD, Jr., Flannery JT. A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*. 1983;70(5):797-804.
  15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018 - Mar 20,. 2018. Verfügbar unter: [https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/breast2018/english/breast\\_v1.pdf](https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/archive/breast2018/english/breast_v1.pdf). [Zugriff am: 02.11.2021]
  16. American Cancer Society. Breast Cancer Risk and Prevention. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8578.00.pdf>. [Zugriff am: 12.12.2022]
  17. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1972;48(3):605-13.
  18. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
  19. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010;304(15):1684-92.

20. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-53.
21. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(8):526-35.
22. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-65.
23. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):741-51.
24. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69.
25. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest*. 1988;6(3):245-54.
26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception*. 1996;54(3 Suppl):1S-106S.
27. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025-32.
28. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*. 2004;69(5):353-60.
29. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(8):606-16.
30. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS, Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1988;128(5):962-79.
31. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature*. 1983;303(5920):767-70.
32. Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L, Barrett JA, Burnside S, Lanza LL, et al. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med*. 1984;311(22):1393-8.
33. Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernstoff L, et al. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13(8):753-8.
34. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):1097-104.
35. Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*. 2017;551(7678):92-4.
36. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021;397(10286):1750-69.
37. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(6):365-71.

38. Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DG, Vessey MP. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health (Oxf)*. 2010;32(4):565-71.
39. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Botttrel A, Cheng J, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(1):1-7.
40. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):R106.
41. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3361-6.
42. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1996;334(12):745-51.
43. Breastcancer.org. Breast Cancer Risk Factors: Race/Ethnicity. 2022. Verfügbar unter: [https://www.breastcancer.org/risk/factors/race\\_ethnicity](https://www.breastcancer.org/risk/factors/race_ethnicity). [Zugriff am: 06.09.2022]
44. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-45.
45. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360(9328):187-95.
46. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(18):1403-8.
47. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 1997;336(18):1269-75.
48. Adams-Campbell LL, Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR. Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc*. 2001;93(7-8):267-75.
49. National Cancer Institute. Breast Cancer Screening (PDQ®)–Health Professional Version. 2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-screening-pdq>. [Zugriff am: 12.12.2022]
50. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1194-220.
51. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3997-4013.
52. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1. Herausgegeben von der Kommission Mamma. 2022. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/fileadmin/ago->

- [online/downloads/\\_leitlinien/kommission\\_mamma/2022/AGO\\_2022D\\_Gesamtdat.pdf](#). [Zugriff am: 18.11.2022]
53. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, Ganguli A, Pathak P, Lee WC, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res*. 2012;1(5):453-63.
  54. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141(3):507-14.
  55. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol*. 2017;88(5):519M-39M.
  56. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliusen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast*. 2018;39:131-8.
  57. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2015;386(10001):1341-52.
  58. Sparano JA, Gray R, Oktay MH, Entenberg D, Rohan T, Xue X, et al. A metastasis biomarker (MetaSite Breast Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2017;3:42.
  59. Komen SG. Treatment of Metastatic Breast Cancer. 2022. Verfügbar unter: <https://www.komen.org/breast-cancer/metastatic/metastatic/>. [Zugriff am: 12.12.2022]
  60. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128(3):795-805.
  61. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:viii 1-9.
  62. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. 2005;5(8):591-602.
  63. Engler T, Fasching PA, Lüftner D, Hartkopf AD, Müller V, Kolberg H-C, et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients–Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2022;82(10):1055-67.
  64. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2197-205.
  65. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J*. 2013;19(3):285-92.
  66. O'Shaughnessy JA. Effective management of quality of life in metastatic breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014;12 Suppl 4(2):10-2.
  67. McClelland SI, Holland KJ, Griggs JJ. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res*. 2015;24(12):2939-43.



68. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):929-40.
69. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, Andre F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871-88.
70. Walker MS, Hasan M, Yim YM, Yu E, Stepanski EJ, Schwartzberg LS. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:46.
71. 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.
72. Wood R, Mitra D, de Courcy J, Iyer S. Patient-reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With HR(+)/HER2(-) Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Clin Ther.* 2017;39(8):1719-28.
73. 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.
74. 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.
75. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage: Wiley VCH Verlag GmbH; 2017.
76. 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.
77. 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.
78. American Cancer Society. Breast Cancer Grades. 2021. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>. [Zugriff am: 18.11.2022]
79. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer.* 2015;121(1):8-16.
80. Geiger S, Cossen JA, Horster S, DiGioia D, Heinemann V, Stemmler HJ. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs.* 2011;22(9):933-9.
81. 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.
82. Komen SG. Molecular Subtypes of Breast Cancer. 2021. Verfügbar unter: <https://www.komen.org/breast-cancer/diagnosis/molecular-subtypes/>. [Zugriff am: 12.12.2022]
83. Kumar R, Sharma A, Tiwari RK. Application of microarray in breast cancer: An overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(1):21-6.
84. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-67.

85. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(6):560-9.
86. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G, Shi J, Avila C, Polikoff J, et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(10):1848-55.
87. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).
88. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619-26.
89. Wu X, Baig A, Kasymjanova G, Kafi K, Holcroft C, Mekouar H, et al. Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. *Cureus.* 2016;8(12):e924.
90. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
91. 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.
92. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1460-8.
93. 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.
94. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304-20.
95. 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.
96. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623-49.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-7.

101. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*. 2017;34:122-30.
102. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*. 2018;37:42-51.
103. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 3B. Kombinationstherapie mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5285/2021\\_11\\_30\\_Modul3B\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5285/2021_11_30_Modul3B_Abemaciclib.pdf). [Zugriff am: 26.10.2022]
104. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res*. 2009;29(5):1557-62.
105. Macfarlane R, Seal M, Speers C, Woods R, Masoudi H, Aparicio S, et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *Oncologist*. 2012;17(2):172-8.
106. Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918786451.
107. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022.
108. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022.
109. Sledge GW, Jr., Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019.
110. 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.
111. 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.
112. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
113. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1553-68.
114. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(8):e1027-e37.

115. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. Letzte Aktualisierung: 21.12.2021. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>. [Zugriff am: 02.02.2022]
116. 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.
117. Pierre Fabre Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Neratinib (Nerlynx®). Modul 3A. Erweiterte adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Brustkrebs in einem frühen Stadium, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3444/2019-11-28\\_Modul3A\\_Neratinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3444/2019-11-28_Modul3A_Neratinib.pdf). [Zugriff am: 12.12.2022]
118. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnung: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Basis 2018. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/aktualisierung-bevoelkerungsvorausberechnung.html>. [Zugriff am: 02.02.2022]
119. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV vom 08. Januar 2021. Beratungsanforderung 2020-B-324. Abemaciclib zur Behandlung des HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 2021.
120. 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) Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). Vom 19. Mai. 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5433/2022-05-19\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-754\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5433/2022-05-19_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-754_BAnz.pdf). [Zugriff am: 07.11.2022]
121. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Vom 2. Mai. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3767/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-400\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3767/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_BAnz.pdf). [Zugriff am: 07.11.2022]
122. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 3A. Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2700/2018-10-26\\_Modul3A\\_Abemaciclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2700/2018-10-26_Modul3A_Abemaciclib.pdf). [Zugriff am: 23.11.2022]
123. Lilly Deutschland GmbH. Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2022.

124. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein – Band 12 – Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2015 bis 2017, Dreijahresbericht. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht>. [Zugriff am: 31.08.2022]
125. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters: Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014. 2018. Verfügbar unter: [https://www.lgl.bayern.de/publikationen/gesundheits/doc/lgl\\_jahresbericht\\_krebsregister\\_2018.pdf](https://www.lgl.bayern.de/publikationen/gesundheits/doc/lgl_jahresbericht_krebsregister_2018.pdf). [Zugriff am: 31.08.2022]
126. Epidemiologisches Krebsregister Saarland. Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997 - 2006 und Bericht für die Jahre 2004 - 2006. 2009. Verfügbar unter: <https://krebsregister.saarland.de>. [Zugriff am: 31.08.2022]
127. Gemeinsames Krebsregister (GKR). Interaktiver Atlas der Krebsinzidenz für die Bundesländer, Landkreise und kreisfreien Städte in Ostdeutschland (GKR-Krebsatlas); Datenexport Diagnosejahre 1998-2015 Registrierungsstand 11/2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.gemeinsames-krebsregister.de/atlas/atlas.html>. [Zugriff am: 31.08.2022]
128. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016. 2020. Verfügbar unter: [https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer\\_krebsbericht\\_2020\\_1.pdf](https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf). [Zugriff am: 31.08.2022]
129. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg 2009. 2012. Verfügbar unter: [https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user\\_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister\\_BW\\_Jahresbericht\\_2009.pdf](https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf). [Zugriff am: 31.08.2022]
130. Tumorregister München (TRM). ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen). 2022. Verfügbar unter: [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f\\_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf). [Zugriff am: 31.08.2022]
131. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 3A. Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrinbasierte Therapie. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3553/2020-02-28\\_Modul3A\\_Ribociclib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3553/2020-02-28_Modul3A_Ribociclib.pdf). [Zugriff am: 23.11.2022]
132. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: September 2022 [Online] 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2022\\_q2/20220915\\_GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q2-2022\\_300dpi\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2022_q2/20220915_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2022_300dpi_barrierefrei.pdf). [Zugriff am: 04.10.2022]

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-13 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Behandlungsmodus  | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|---|--|---|
| Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer                                   | Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben | Oral: kontinuierlich, 2x täglich je eine Filmtablette, 150 mg   | 365  | 1   |
| Anastrozol   |   | Oral: kontinuierlich, Tablette, tägliche Gabe, 1 mg   | 365  | 1   |
| Fulvestrant  |   | In Zyklen (intramuskulär [i.m.]: zwei unmittelbar aufeinander folgende 5 mL-Injektionen (250 mg pro Gabe, 1-2 Minuten pro Injektion)<br>Im ersten Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15. Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1x monatlich | 13 <sup>a</sup> (ab dem Folgejahr: 12)                 | 1   |
| Letrozol   |   | Oral: kontinuierlich, 1x täglich je eine Filmtablette, 2,5 mg   | 365  | 1   |
| Palbociclib  |   | Oral: 1x täglich 1 Tablette, 125 mg, 21 aufeinander folgende Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Einnahmepause (in Zyklen)  | 13   | 21  |
| Ribociclib   |   | Oral: 1x täglich 3 Filmtabletten (3x 200 mg) an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus (in Zyklen)   | 13   | 21  |
| Tamoxifen  |   | Oral: kontinuierlich, 1x täglich eine Filmtablette, 20 mg <sup>b</sup>  | 365  | 1   |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|---|------------------|--|---|
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Gaben pro Jahr ergeben [1, 2]</p> <p>b: Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam [3], was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.</p> <p>Ggf.: gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; i.m.: intramuskulär; mg: Milligramm; mL: Milliliter; s.c.: subkutan</p> |   |                  |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Angaben zum Behandlungsmodus

#### ***Abemaciclib***

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 Milligramm (mg) zweimal täglich. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität [4].

#### ***Anastrozol***

Anastrozol ist angezeigt für die Behandlung des HR-positiven fortgeschrittenen Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1 mg Tablette [5].

#### ***Fulvestrant***

Fulvestrant ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von ER-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben, oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie. Fulvestrant ist ebenfalls zugelassen in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg-Dosis gegeben wird [6].



**Letrozol**

Letrozol ist zugelassen zur Erstlinien-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen bzw. im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg). In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs sollte die Behandlung so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird [7].

**Palbociclib**

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

**Ribociclib**

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom als initiale endokrinbasierte Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 600 mg (drei Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinander folgende Tage, gefolgt von sieben Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Die Therapie sollte solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Vorteil zu beobachten ist oder bis eine unverträgliche Toxizität auftritt [2].

**Tamoxifen**

Tamoxifen ist indiziert zur Behandlung bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs mit einer täglich eingenommenen Dosis von 20 mg als Tablette und kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg eingenommen werden [3]. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam [3], welches den Empfehlungen in der Leitlinie entspricht [8]. Aus diesem Grund wird in den Tabellen nur mit 20 mg kalkuliert. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der*

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Behandlungsmodus   | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|--|--|
| Abemaciclib  | Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben | kontinuierlich, tägliche Gabe  | 365  |
| Anastrozol   |   | kontinuierlich, tägliche Gabe  | 365  |
| Fulvestrant  |   | Im ersten Monat: je eine Gabe an Tag 1 und 15<br>Ab 2. Monat: kontinuierliche, monatliche Gabe | 13 <sup>a</sup> (ab dem Folgejahr: 12)             |
| Letrozol   |   | kontinuierlich, tägliche Gabe  | 365  |
| Palbociclib  |   | In Zyklen, tägliche Gabe an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus                                  | 273  |
| Ribociclib   |   | In Zyklen, tägliche Gabe an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus                                  | 273  |
| Tamoxifen  |   | kontinuierlich, tägliche Gabe  | 365  |
| <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr ergeben [1, 2].</p> <p>Ggf.: gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p> |   |  |  |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|--|----------------------------------|--|
| Abemaciclib  | Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben | 365  | 300 mg                           | 109.500 mg   |
| Anastrozol   |   | 365  | 1 mg                             | 365 mg   |
| Fulvestrant  |   | 13   | 500 mg                           | 6500 mg <sup>a</sup>   |
| Letrozol   |   | 365  | 2,5 mg                           | 912,5 mg   |
| Palbociclib  |   | 13   | 125 mg                           | 34.125 mg  |
| Ribociclib   |   | 13   | 600 mg                           | 163.800 mg   |
| Tamoxifen  |   | 365  | 20 mg                            | 7.300 mg   |

a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Behandlungstage pro Jahr und somit ein Jahresverbrauch von 7.000 mg ergeben [1, 2].  
Ggf.: gegebenenfalls; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; mg: Milligramm

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT sind die offiziellen Angaben zu den Dosierungen der betrachteten Arzneimittel in den jeweils aktuell gültigen Fachinformationen. Bei der Berechnung des Verbrauchs wird dem Vorgehen des G-BA gefolgt.

### Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Abemaciclib

Die empfohlene Dosierung von Abemaciclib beträgt 150 mg zweimal täglich in Kombination mit einer endokrinen Therapie [4]. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität. 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 [5]. 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 Letrozol***

Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg) [7]. 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 Fulvestrant***

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben wird [6]. Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $13 \times 500 \text{ mg} = 6.500 \text{ mg}$ . Da ab dem Folgejahr 12 Injektionen gegeben werden, liegt somit ein Jahresverbrauch pro Patientin von  $13 \times 500 \text{ mg} = 6.500 \text{ mg}$  bzw.  $12 \times 500 \text{ mg} = 6.000 \text{ mg}$  vor. Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich 14 Gaben pro Jahr ergeben [1, 2].

***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 [3]. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 20 \text{ mg} = 7.300 \text{ mg}$ .

***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Palbociclib***

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

***Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Ribociclib.***

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

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt*

werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|---|---|
| Abemaciclib  | 5.767,72 €<br>150 mg, 168x Filmtabletten  | 5.439,84 €<br>[1,77 €, 326,11 €]                              |
| Anastrozol   | 57,51 €<br>1 mg, 100x Filmtabletten   | 52,06 €<br>[1,77 €, 3,68 €]                                   |
| Fulvestrant  | 228,74 €<br>250 mg, 2x Injektionslösung   | 216,65 €<br>[1,77 €, 10,32 €]                                 |
| Letrozol   | 61,64 €<br>2,5 mg, 120x Filmtabletten   | 55,87 €<br>[1,77 €, 4,00 €]                                   |
| Palbociclib  | 2461,87 €<br>125 mg, 21x Filmtabletten  | 2.322,79 €<br>[1,77 €, 137,31 €]                              |
| Ribociclib   | 6.846,11 €<br>200 mg, 189x Filmtabletten  | 6.844,34 €<br>[1,77 €]  |
| Tamoxifen  | 22,43 €<br>20 mg, 100x Filmtabletten  | 19,76 €<br>[1,77 €, 0,90 €]                                   |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel<br>Quelle: [9] |   |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-16 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 31.08.2022.

Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise bzw. im Falle der Aromatasehemmer und bei Tamoxifen die Festbeträge und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a

Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|---|--|---|
| -  | -   | -   | -  | -   |
| -  | -   | -   | -  | -   |

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 Fachinformation der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten. Bei anderen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten, sowie in den Tragenden Gründen zu den beiden CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib [10] und Ribociclib [11] hat der G-BA die von den Herstellern ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Laborwerte) nicht angerechnet, weil nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten zu berücksichtigen sind. 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 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| <b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b> | <b>Kosten pro Leistung in Euro</b> |
|--|------------------------------------|
| -  | -                                  |
| -  | -                                  |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung                       |                                    |

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

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|---|---|
| -  | -   | -   | -   |
| -  | -   | -   | -   |

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|---|--|---|--|--|
| Abemaciclib  | Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben | 23.637,40                                    | -   | -  | 23.637,40                                |
| Anastrozol   |   | 179,51                                       | -   | -  | 179,51                                   |
| Fulvestrant  |   | 2.816,45 <sup>a</sup>                        | -   | -  | 2.816,45 <sup>a</sup>                    |
| Letrozol   |   | 169,93                                       | -   | -  | 169,93                                   |
| Palbociclib  |   | 30.196,27                                    | -   | -  | 30.196,27                                |
| Ribociclib   |   | 29.658,81                                    | -   | -  | 29.658,81                                |
| Tamoxifen  |   | 72,12  | -   | -  | 72,12                                    |

a: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29 [1, 2], woraus sich Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten von 3.033,10 € ergeben.  
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv



### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

In der therapeutischen Praxis stellt die Versorgung mit den unterschiedlichen CDK4/6-Inhibitoren mittlerweile einen wichtigen Bestandteil dar. Wurde im Jahr 2015 noch die überwiegende Anzahl an Patienten mit einer Chemotherapie (38,7%) oder einer endokrinen Monotherapie (55,1%) versorgt, ist der Anteil im Jahr 2022 stark gesunken (11,1%+16,7%=27,8%). Im Gegensatz dazu beträgt der Anteil der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit endokriner Therapie 72,2% [12].

Abemaciclib ist nach Palbociclib und Ribociclib der dritte zugelassene Wirkstoff dieser Klasse. Die Kombinationstherapie von Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern zeigt eine dem bisherigen Therapiestandard (endokrine Monotherapie) deutlich überlegene Wirksamkeit [12]. Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs und der deutlichen Überlegenheit der Kombinationstherapie kann derzeit jedoch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis im weiteren Verlauf anteilig darstellen wird. Ebenfalls nicht abschätzbar ist z. Z. die Entwicklung der zukünftigen Versorgungsanteile der unterschiedlichen CDK4/6-Inhibitoren. Kontraindikationen für die Anwendung von Abemaciclib stellen lediglich Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile dar [4], entsprechendes gilt für Aromatasehemmer. 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.*

Da sich alle drei CDK4/6-Inhibitoren bereits auf dem Markt befinden und miteinander konkurrieren und zu einigen Produkten in unterschiedlichen Indikationen momentan noch AMNOG-Verfahren laufen, kann die weitere Marktanteilsentwicklung nur schwer abgeschätzt werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die*

*über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Zur Ermittlung der jeweiligen Behandlungsdauern und des Verbrauchs wurden die offiziellen Angaben der jeweiligen aktuellen Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>) verwendet. Für Informationen zu Preisen wurde die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 31.08.2022) herangezogen.

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

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

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022.
3. AstraZeneca. Fachinformation Nolvadex®, 20 mg Filmtabletten. Stand: März. 2022.
4. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2022.
5. Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH. Fachinformation Anablock® 1 mg Filmtabletten. Stand: Juli, 2021.
6. AstraZeneca. Fachinformation Fulvestrant Faslodex® 250 mg Injektionslösung. April. 2020.
7. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Stand: Januar, 2021.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Langversion 4.4 – Juni

2021. AWMF-Registernummer: 032-045OL. 2021. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf). [Zugriff am: 12.12.2022]
9. Lilly Deutschland GmbH. Jahrestherapiekosten. 2022.
  10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf). 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-395\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf). [Zugriff am: 26.10.2022]
  11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-518-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf). [Zugriff am: 26.10.2022]
  12. Engler T, Fasching PA, Lüftner D, Hartkopf AD, Müller V, Kolberg H-C, et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients–Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2022;82(10):1055-67.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

#### Dosierung und Art der Anwendung

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

**Dosierung***Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie*

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

**Dauer der Behandlung***Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs*

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

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

*Dosisanpassungen*

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

*Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten*

Das große Blutbild ist wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle zwei Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert. Vor Behandlungsbeginn sollen absolute Neutrophilenzahlen  $\geq 1.500/\text{Millimeter (mm)}^3$ , Thrombozytenzahlen  $\geq 100.000/\text{mm}^3$  und die Hämoglobinkonzentration  $\geq 8 \text{ g/Deziliter (dl)}$  betragen (siehe Tabelle 2 der Fachinformation).

*Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhoe*

Beim ersten Anzeichen von dünnem Stuhl ist die Therapie mit einem Antidiarrhoikum wie Loperamid zu beginnen (siehe Tabelle 3 der Fachinformation).

*Empfehlungen zum Vorgehen bei Anstieg der Aminotransferasen*

Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle 2 Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert (siehe Tabelle 4 der Fachinformation).

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

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

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

siehe Tabellen 5-7 der Fachinformation.

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

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

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 100 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, ist die Abemaciclib-Dosis weiter auf zweimal täglich 50 mg zu reduzieren. Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 50 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, kann die Abemaciclib-Dosis unter genauer Beobachtung auf Anzeichen von Toxizität fortgesetzt werden. Alternativ kann die Abemaciclib-Dosis auf 50 mg Abemaciclib einmal täglich reduziert oder abgesetzt werden.

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

#### ***Besondere Patientengruppen***

##### *Ältere Patientinnen*

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

##### *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 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

##### *Kinder und Jugendliche*

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

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

### *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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation 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 der Fachinformation). Tödliche Ereignisse in Folge neutropenischer Sepsis traten bei <1% der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs auf. Patientinnen sollten angewiesen werden, das Auftreten von Fieber ihrem Arzt zu melden.

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Bei Patientinnen unter Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wurden Infektionen mit einer höheren Häufigkeit berichtet als bei Patientinnen, die mit 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 VTE kann eine Dosisanpassung von Abemaciclib erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *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 der Fachinformation).

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

### *Diarrhoe*

Diarrhoe ist die häufigste Nebenwirkung. In klinischen Studien betrug die Zeit bis zum Auftreten der ersten Diarrhoe im Median etwa 6 bis 8 Tage, und die Diarrhoe dauerte im Median 7 bis 12 Tage (Grad 2) bzw. 5 bis 8 Tage (Grad 3) an. Diarrhoe 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 Diarrhoe  $\geq$  Grad 2 entwickeln, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

### *ILD / Pneumonitis*

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

### *Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren*

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

### *Viszerale Krise*

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

### *Lactose*

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

### *Natrium*

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

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

### *Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib*

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration 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 der Fachinformation). Beispiele für starke CYP3A4-Inhibitoren sind: Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Posaconazol oder Voriconazol. Der Verzehr von Grapefruit und das Trinken von Grapefruitsaft sind zu vermeiden.

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

#### *CYP3A4-Induktoren*

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

### **Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

#### *Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind*

Abemaciclib und seine aktiven Hauptmetaboliten hemmen die renalen Transporter OCT2 (Organic Cation Transporter 2), MATE1 (Multidrug and Extrusion Toxin Protein) und MATE2-K. In vivo können Interaktionen von Abemaciclib mit klinisch relevanten Substraten dieser Transporter wie Dofetilid oder Kreatinin auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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. 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



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

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 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (z. B. doppelte Barrieremethoden) anwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### *Schwangerschaft*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

### **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 der Fachinformation).

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

## Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und verminderter Appetit. Von den häufigsten Nebenwirkungen traten Ereignisse Grad  $\geq 3$  mit einer Häufigkeit von weniger als 5% auf, mit Ausnahme von Neutropenie, Leukopenie und Diarrhoe.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle werden die Nebenwirkungen in der Reihenfolge der Systemorganklassen nach dem MedDRA-System und der Häufigkeit sortiert aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Tabelle 3-21: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-III-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie<sup>a</sup> (N=3.559)

| Systemorganklasse  | Sehr häufig   | Häufig  | Gelegentlich                     |
|--|---|---|----------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                    | Infektionen <sup>b</sup>  |   |                                  |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               | Neutropenie<br>Leukopenie<br>Anämie<br>Thrombozytopenie<br>Lymphopenie <sup>h</sup>                                 |   | Febrile Neutropenie <sup>c</sup> |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | Verminderter Appetit  |   |                                  |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Kopfschmerzen <sup>f</sup><br>Dysgeusie (Störungen des Geschmacksempfindens) <sup>g</sup><br>Schwindel <sup>g</sup> |   |                                  |
| Augenerkrankungen  |   | Erhöhter Tränenfluss  |                                  |
| Gefäßerkrankungen  |   | Venöse Thromboembolie <sup>c</sup>  |                                  |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums |   | Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis <sup>d</sup>          |                                  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Diarrhoe<br>Erbrechen<br>Übelkeit<br>Stomatitis <sup>f</sup>  | Dyspepsie <sup>f</sup>  |                                  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes         | Alopezie <sup>g</sup><br>Pruritus <sup>g</sup><br>Ausschlag <sup>g</sup>  | Störungen im Bereich der Nägel <sup>f</sup><br>Trockene Haut <sup>e</sup> |                                  |

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

| Systemorganklasse  | Sehr häufig  | Häufig                      | Gelegentlich |
|--|--|-----------------------------|--------------|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen     |  | Muskelschwäche <sup>c</sup> |              |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Pyrexie <sup>c</sup><br>Fatigue  |                             |              |
| Untersuchungen   | Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht <sup>g</sup><br>Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht <sup>g</sup> |                             |              |

a: Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Tamoxifen oder Fulvestrant.  
b: Infektionen enthalten alle bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sind.  
c: Venöse thromboembolische Ereignisse umfassen tiefe Venenthrombose (TVT), pulmonale Embolie, zerebrale Sinusvenenthrombose, axilläre Subklaviavenenthrombose, TVT der Vena cava inferior und Beckenvenenthrombose.  
d: Interstitielle Lungenerkrankung (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 Bronchiolitis obliterans.  
e: Berücksichtigt werden nur Nebenwirkungen im metastasierten Stadium (MONARCH-2 und MONARCH-3)  
f: Berücksichtigt werden nur Nebenwirkungen im frühen Stadium (monarchE)  
g: Häufig im frühen Stadium (monarchE), sehr häufig im metastasierten Stadium (MONARCH-2 und MONARCH-3)  
Häufig im metastasierten Stadium (MONARCH-2 und MONARCH-3), sehr häufig im frühen Stadium (monarchE).

### **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 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 bis 33 Tage, die mediane Zeit bis zur Erholung betrug 11 bis 15 Tage. Febrile Neutropenie wurde bei 0,9% der Patientinnen berichtet. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine Neutropenie Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Diarrhoe*

Diarrhoe war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (siehe Tabelle 3-21). Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank

anschließend. In der Studie monarchE betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Diarrhoe jeglichen Grades 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhoe betrug 7 Tage bei Grad 2 bzw. 5 Tage bei Grad 3. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 betrug die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten Diarrhoe-Ereignisses jeglichen Grades etwa 6 bis 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhoe betrug 9 bis 12 Tage bei Grad 2 bzw. 6 bis 8 Tage bei Grad 3. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) ging die Diarrhoe 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-Erhöpfung 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-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 57 bis 61 Tage und die mediane Zeit bis zum Rückgang betrug 14 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der AST-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 71 bis 185 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 13 bis 15 Tage. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine ALT- oder AST- Erhöhung Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *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/Patienten ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte (basierend auf Laborbefunden) festgestellt, davon hatten 0,5% der Patientinnen/Patienten Erhöhungen Grad 3 oder 4. Bei Patientinnen/Patienten, 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 alleine erhielten, wurde bei 78,4% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration (gemessen anhand der Iohexol-Clearance) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). In klinischen Studien stiegen Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach

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

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 Diarrhoe auftreten. Es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen angewendet werden.

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

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

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

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

In Anhang II der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht:

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

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

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

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

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

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

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

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

| Sicherheitsbedenken  | Maßnahmen zur Risikominimierung   | Pharmakovigilanz-Aktivitäten   |
|--|---|--|
| <b>Reproduktions- und Entwicklungstoxizität</b>  | <b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b><br>SmPC, Abschnitt 4.1 und 4.6 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen für prä-/perimenopausale Frauen, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie erhalten, sind in der SmPC, Abschnitt 4.1 enthalten.</li> <li>• Empfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter sind in der SmPC, Abschnitt 4.6 enthalten.</li> </ul> | <b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion:</b><br>Schwangerschafts- und Still(zeit)-Follow-up-Bögen<br><br><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b><br>Keine |
| <b>Exposition und Sicherheit bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (fehlende Information)</b> | <b>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:</b><br>SmPC, Abschnitt 4.2 und 5.2 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Empfehlungen und Information zur Anwendung von Abemaciclib bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sind in Abschnitt 4.2 und 5.2 der SmPC enthalten.</li> </ul>   | <b>Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion:</b><br>Keine<br><br><b>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten:</b><br>Keine   |
| NW: Nebenwirkungen; SmPC: Summary of Product Characteristics   |   |  |

*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 ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

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

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

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

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

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

Die Angaben wurden der Fachinformation [1] und dem EPAR [2] entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2022.
2. 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 03.11.2022]

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind.*



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

Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Verzenios® ist April 2022 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, 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 3-23 bei.

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

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

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

Als Quelle wurde die EBM-Version von Quartal 4 (2022) herangezogen [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patientinnen gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2022. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_4.\\_Quartal\\_2022\\_g\\_ltig\\_ab\\_01.12.2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2022_g_ltig_ab_01.12.2022.pdf). [Zugriff am: 20.12.2022]