

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3B

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	40
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	59
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	60
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	79
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	79
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	85
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	88
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	90
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	96
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	105
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	106
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	110
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	120
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	120
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	120
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	123
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	123
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	123
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	124
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	126

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs	26
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC	28
Tabelle 3-3: Brustkrebs: Molekulare Subtypen	30
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation für die vorliegenden AWG und Bestimmung der Anzahl der Patienten	48
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	60
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	84
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	89
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	90
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	91
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	92
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): Postmenopausal, Initiale Therapie, Patientenpopulation A1:	93
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): Prä-/perimenopausal, Initiale Therapie, Patientenpopulation A2	94
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): Postmenopausal, nach vorangegangener endokriner Therapie, Patientenpopulation B1	94
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): Prä-/perimenopausal, nach vorangegangener endokriner Therapie, Patientenpopulation B2.....	95
Tabelle 3-18: Phasen einer ACBC-Befragung	98
Tabelle 3-19: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-3-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 768)	116

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP.... 121

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 125

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	35
Abbildung 3-2: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50	41
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Brustkrebsneuerkrankungsrate nach UICC-Stadien für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland.....	42
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2013 – 2014	43
Abbildung 3-5: Altersspezifische Fallzahlen nach Geschlecht, ICD-10 C50	43
Abbildung 3-6: Überblick Studienaufbau/-ablauf der Patientenpräferenzstudie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs	99
Abbildung 3-7: Conjoint Matrix der Patientenpräferenzstudie	101
Abbildung 3-8: Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	103

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACBC	Adaptive Choice-Based Conjoint-Analyse
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil counts)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BRCA1 und 2	BreastCancer 1 und 2
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
BYO	Build Your Own
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CBC(A)	Choice-Based Conjoint Studien
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor (Cyclin-dependent Kinases 4/6-Inhibitor)
Cm	Zentimeter
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DDD	Defined Daily Dose
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGS	Deutsche Gesellschaft für Senologie
D. h.	Das heißt
DL	Deziliter

Abkürzung	Bedeutung
DS	Datenschnitt
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risiko-Management-Plan (Risk-Management-Plan)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HTA	Health Technology Assessment
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDC	Invasives duktales Karzinom
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
I.m.	Intramuskulär
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	In situ Hybridisierung
IU	International Unit
I.v.	Intravenös
Ki67	Antigen Ki (Kiel)-67

Abkürzung	Bedeutung
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
LoE	Oxford Levels of Evidence
MATE	Multidrug and Extrusion Toxin Protein
Mg	Milligramm
ML	Milliliter
Mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MTor	Mammalian Target of Rapamycin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer
NW	Nebenwirkung
OCT2	Organic Cation Transporter 2
O. g.	Oben genannte
P-gp	P-Glycoprotein
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGR	Progesteronrezeptor
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RKI	Robert Koch-Institut
S.c.	Subkutan
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
U. a.	Unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V. a.	Vor allem
VTE	Venöse Thromboembolien
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire

Abkürzung	Bedeutung
Z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Z. Z.	Zur Zeit

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AWG A) oder Fulvestrant (AWG B) als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie [1].

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (AWG B) bis zum 15.03.2020 für die folgenden Patientengruppen befristet: postmenopausale Patientinnen ohne initiale endokrine Therapie, postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener Therapie sowie prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener Therapie [2].

Diese Teilindikationen in Kombination mit Fulvestrant sowohl als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie (AWG B) sind im Rahmen der vorliegenden Neubewertung Gegenstand des vorliegenden Moduls 3B. Für diese Teilindikationen – sowohl als initiale endokrine Therapie als auch bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie - wählt Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden Lilly genannt) die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) Fulvestrant.

Erläuterung des G-BA: Für die (initiale) endokrine Therapie prä-/perimenopausaler Patientinnen, die vom vorliegenden AWG umfasst sind, wird Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion empfohlen. Hier kommen die ovarielle Suppression durch Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Analoga oder die Ovariectomie in Betracht.

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

Für das vorliegende AWG wird für die beschriebenen Teilpopulationen davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht [3].

Die Wahl der ZVT steht im Einklang mit der vom G-BA vergebenen ZVT. Zusätzlich wird bei Fulvestrant keine Einschränkung in Bezug auf die Vorbehandlung mit Antiöstrogenen vorgenommen (Begründung siehe Abschnitt 3.1.2). Fulvestrant kann auch bei prä-/perimenopausalen Frauen als geeignete ZVT angesehen werden, da diese Patientinnen gemäß den aktuellen Behandlungsempfehlungen in der Behandlungspraxis auch mit Fulvestrant behandelt werden (ausführliche Begründung siehe Abschnitt 3.1.2).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Gegenstand des vorliegenden Moduls 3B ist die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie sowie bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie bezogen auf das fortgeschrittene / metastasierte Stadium.

Grundlage für die europäische Zulassung war die multizentrische, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie MONARCH-2 (I3Y-MC-JPBL), die die Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bei prä-/postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs untersucht, die während oder nach vorangegangener endokriner Therapie eine Tumorprogression aufweisen [1; 4]. Für die MONARCH-2-Studie ergab der abschließende Datenschnitt (DS) im Juni 2019 einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben zugunsten des Abemaciclib+Fulvestrant-Arms mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um median 9,4 Monate [5].

Die Studie schließt Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sowohl als initiale Therapie als auch nach endokriner Vorbehandlung in diesem Stadium (und damit eine Zweitlinien-Therapie) ein.

Am 11. Dezember 2019 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2019-B-245) mit dem G-BA statt [3]. Gemäß G-BA wurde der allgemein anerkannte Standard der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation durch eine Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der ZVT mittels einer systematischen Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessment (HTA)-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien abgebildet. Auf dieser Basis wurde die ZVT für das AWG des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs wie folgt bestimmt:

A)

A1) Die ZVT bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist:

- Anastrozol oder
- Letrozol oder

- Fulvestrant oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

A2) Die ZVT bei prä-/perimenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist:

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

B)

Die ZVT bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie, ist:

B1) bei postmenopausalen Frauen:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) gekommen ist.

B2) bei prä-/perimenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie:

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

- im vorliegenden AWG sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen [3].

Die MONARCH-2-Studie und damit das vorliegende AWG B umfasst somit sowohl Patientinnen aus den vom G-BA vorgegebenen AWG A1 und A2 (initiale endokrine Therapie) als auch aus B1 und B2 (nach vorangegangener endokriner Therapie) jeweils im prä-/perimenopausalen oder postmenopausalen Status.

Die deutsche S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms empfiehlt als Therapie der postmenopausalen Patientin als erste endokrine Therapie bei Metastasierung einen Aromatasehemmer, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine eindeutige Empfehlung, ob initial ein steroidaler oder NSAI eingesetzt werden sollte, wird nicht gegeben. Letrozol kann zudem mit einem Cyclin-abhängigen Kinase-Inhibitor (CDK4/6-Inhibitor) kombiniert werden. Fulvestrant wird, insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer, aber auch als erste Therapielinie genannt, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen [6].

Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovariectomie, Radiomenolyse) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl. Alternativ kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion die endokrine Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren kombiniert werden [6].

Die aktuellen Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO 2019) nennen für die hier relevanten Patientengruppen (als initiale Therapie als auch nach endokriner Vorbehandlung) verschiedene Therapieoptionen, differenziert nach unterschiedlichen Empfehlungsgraden für die endokrine Therapie der prämenopausalen beziehungsweise (bzw.) postmenopausalen Patientin mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs. Eine prämenopausale Patientin unter GnRH-Analoga-Therapie oder nach Ovariectomie kann entsprechend der AGO-Empfehlungen analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden, da sie durch die GnRH-Therapie aus medizinischer Sicht funktionell postmenopausal ist. Dieses wird durch die Werte der Hormonbasisuntersuchung bestätigt, die unter GnRH einer postmenopausalen Frau entsprechen. Dabei ergeben sich (für die postmenopausale Situation) keine Hinweise für die Überlegenheit eines einzelnen Aromatasehemmers. Um eine spätere Therapie nach Zulassungsstatus mit dem mTOR (mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitor Everolimus zu ermöglichen, sollte in der Erstlinien-Therapie bevorzugt ein NSAI eingesetzt werden. Sowohl für prä- als auch postmenopausale Patientinnen werden Empfehlungen für die Kombinationstherapien mit CDK4/6-Inhibitoren (Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib) ausgesprochen [7].

Die European School of Oncology (ESO)-European Society of Medical Oncology (ESMO) International Consensus Guideline for Advanced Breast Cancer nennt Aromatasehemmer, Tamoxifen und Fulvestrant für postmenopausale Patienten als bevorzugte Erstlinien-Therapie-Option (level of evidence 1A). Für prämenopausale Patienten kann die endokrine Therapie aus einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen oder auch Fulvestrant bestehen, mit der zusätzlichen Notwendigkeit einer ovariellen Suppression. Die zusätzliche

Gabe eines CDK4/6-Inhibitors zu einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant ist ebenfalls eine der bevorzugten Behandlungsoptionen bei peri-/prämenopausalen und postmenopausalen Frauen (level of evidence 1A) [8].

Dies spiegelt sich auch in der aktuellen klinischen Versorgungsrealität in Deutschland wider. Versorgungsdaten aus dem Tumorregister Mammakarzinom (TMK) und dem PRAEGNANT-Register zeigen, dass nur etwa die Hälfte der erfassten Patientinnen, die Fulvestrant im Rahmen einer Zweitlinien-Therapie erhielten, mit der antiöstrogenen Therapie Tamoxifen vorbehandelt waren [9]. Letztendlich wird aus medizinischer Sicht auch die Therapie mit einem Aromatasehemmer als antiöstrogene Therapie bewertet, da der Aromatasehemmer die Bildung von Östrogen blockiert. Fachgesellschaften wie die AGO, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) und auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) verweisen auf die weite Verbreitung und Effektivität von Fulvestrant in allen Therapielinien zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen unabhängig von der konkreten Vorbehandlung [9].

Die MONARCH-2-Studie stellt aufgrund des Studiendesigns und der Durchführung eine adäquate Studie dar, die zur Bestimmung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant sowohl für die initiale als auch nach vorangegangener Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium herangezogen werden kann. Lilly folgt bezüglich der Darstellung der Studienergebnisse dem G-BA und den vergebenen ZVT und leitet den Zusatznutzen getrennt nach Menopausenstatus und Therapielinien entsprechend der ZVT ab.

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

- Fulvestrant

als ZVT und zur Beantwortung der Fragestellung im AWG ausgewählt.

Obwohl die Zulassung von Fulvestrant (zum Zeitpunkt der Palbociclib-Nutzenbewertung) dessen Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogentherapie vorsah, ist es entsprechend der Leitlinien, der Datenlage sowie der Therapie- und Versorgungssituation sachgerecht, Patientinnen auch nach einer Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer mit Fulvestrant zu behandeln. Wie zuvor beschrieben, kann zudem der Aromatasehemmer als antiöstrogene Therapie bewertet werden, da dieser die Östrogenproduktion blockiert.

Die ZVT Fulvestrant ist durch eine 2017 erfolgte Indikationserweiterung als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Östrogenrezeptor (ER)-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben [10], was damit einen Einsatz unabhängig einer speziell antiöstrogenen

Vorthherapie unterstützt. Entsprechendes gilt für die ebenfalls ausgesprochene Zulassung in Kombination mit Palbociclib zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs bei Frauen, die eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben. Für die Kombinationstherapie wird hier explizit auf einen Einsatz bei prä-/perimenopausalen Frauen verwiesen [10].

Die ZVT Fulvestrant sollte demnach uneingeschränkt für alle Patientinnen auch mit einer endokrinen Vorbehandlung gelten. Mit Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen kommt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Palbociclib-Bewertung zu dem Schluss, dass Studiendaten zu Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Brustkrebs, welche mit Antiöstrogenen oder Aromatasehemmern behandelt wurden, im Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt werden sollten [11; 12]. Im Rahmen von Auswertungen des deutschen PRAEGNANT-Register erhielten zudem lediglich 40% der Patientinnen, bei denen Fulvestrant in der Erstlinie eingesetzt wurde, eine vorherige Therapie mit Tamoxifen. Zudem hatten entsprechend der Register-Daten in Deutschland nur 46,4% bzw. 59,7% der Patientinnen mit Fulvestrant in zweiter bzw. dritter Linie eine Vorthherapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen [13].

Mit der Wahl von Fulvestrant als ZVT für die vorliegende Nutzenbewertung wird somit grundsätzlich der vom G-BA im Beratungsgespräch getroffenen Festlegung gefolgt.

Im Indikationswortlaut der Zulassung von Abemaciclib erfolgt keine Einschränkung auf postmenopausale Patientinnen. Der Zulassungstext stellt allerdings die Bedingung, dass bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden sollte [1]. Prämenopausale, mit einem LHRH-Agonisten behandelte Patientinnen entsprechen hormonell/biologisch wie auch klinisch einer postmenopausalen Patientin. Dieses spiegelt sich auch durch die Blutwerte einer Hormonbasisuntersuchung wider; die Werte für Östrogen entsprechen einer postmenopausalen Patientin. Durch diese Maßnahme werden alle Patientinnen für die Dauer der Behandlung funktionell in die Postmenopause überführt. Lilly verweist hierzu auch auf die entsprechenden Ausführungen im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Palbociclib [11; 14].

Prämenopausale Patientinnen waren ebenfalls in die MONARCH-2-Studie eingeschlossen [4]. Obwohl Lilly, wie bereits beschrieben, in der Darstellung und ZVT hinsichtlich einer Aufteilung nach Menopausenstatus dem G-BA folgt (siehe Modul 4B), wäre weiterhin auf Grundlage der Leitlinien [6; 7] und in den bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens der verschiedenen CDK4/6-Inhibitoren gemachten Ausführungen auch eine Gesamtbetrachtung der MONARCH-2-Studie im Vergleich zu Fulvestrant vertretbar gewesen.

Zusammenfassend kann für prä-/perimenopausale Frauen Fulvestrant insgesamt, basierend auf den existierenden Leitlinien und Empfehlungen als auch der vorliegenden Datenlage und aufgrund der zuvor gemachten Ausführungen, als eine von mehreren möglichen adäquaten Therapien nach Maßgabe des Arztes und damit als mögliche ZVT betrachtet werden.

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zugelassenen Indikation wurden der FI [1] entnommen, die Therapieempfehlungen den deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung: 2019-B-245) [3] liegt dem Dossier anbei.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. 2020. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar
2. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant). 5. Dezember [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4062/2019-12-05_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.*
3. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2019-B-

245. Abemaciclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 11. Dezember
4. Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E. M., Frenzel, M., Lin, Y., Barriga, S., Smith, I. C., Bourayou, N. & Llombart-Cussac, A. 2017. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*, 35, 2875-84.
 5. Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E. M., Conte, P., Lu, Y., Barriga, S., Hurt, K., Frenzel, M., Johnston, S. & Llombart-Cussac, A. 2019. 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*.
 6. Leitlinienprogramm Onkologie 2019. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.2 - August 2019, AWMF Registernummer: 032-045OL* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
 7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) 2019. *Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/2019/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf.
 8. Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M., Andre, F., Harbeck, N., Aguilar Lopez, B., Barrios, C. H., Bergh, J., Biganzoli, L., Boers-Doets, C. B., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Cortes, J., Curigliano, G., Dieras, V., El Saghir, N. S., Eniu, A., Fallowfield, L., Francis, P. A., Gelmon, K., Johnston, S. R. D., Kaufman, B., Koppikar, S., Krop, I. E., Mayer, M., Nakigudde, G., Offersen, B. V., Ohno, S., Pagani, O., Paluch-Shimon, S., Penault-Llorca, F., Prat, A., Rugo, H. S., Sledge, G. W., Spence, D., Thomssen, C., Vorobiof, D. A., Xu, B., Norton, L. & Winer, E. P. 2018. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29, 1634-57.
 9. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. *Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4442/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_ZD.pdf.
 10. AstraZeneca AB 2019. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. November
 11. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-*

- RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 18. Mai [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.*
12. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. *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) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf.*
13. Hartkopf, A. D., Huober, J., Volz, B., Nabieva, N., Taran, F. A., Schwitulla, J., Overkamp, F., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Haberle, L., Ettl, J., Lux, M. P., Luftner, D., Wallwiener, M., Muller, V., Beckmann, M. W., Belleville, E., Wimberger, P., Hielscher, C., Geberth, M., Fersis, N., Abenhardt, W., Kurbacher, C., Wuerstlein, R., Thomssen, C., Untch, M., Fasching, P. A., Janni, W., Fehm, T. N., Wallwiener, D., Brucker, S. Y. & Schneeweiss, A. 2018. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 37, 42-51.
14. Pfizer Pharma GmbH 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3B [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1743/2016-11-22_Palbociclib_Modul3B.pdf.*

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.

Einleitung - Begriffsdefinition

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

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

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

Während die Mehrzahl der Tumoren in der Brust sich bei Untersuchungen als benigne herausstellt, gehen die malignen Tumore fast immer vom Drüsenanteil der Brust aus. Lobuläre Karzinome entstehen in den Drüsenläppchen, während sich duktale Karzinome in den Milchgängen entwickeln [3].

Histologisch dominiert das invasiv duktale Karzinom (IDC, nach der Klassifikation [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10: C50.0-50.9] als nicht-spezifischer Typ bezeichnet), gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen und dem medullären Karzinom. 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 ist Brustkrebs generell die zweithäufigste und die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen mit geschätzten 2.088.849 (11,6%) neu diagnostizierten Fällen (beide Geschlechter) 2018 [6].

Mit rund 69.000 Neuerkrankungen (bezogen auf das Jahr 2014) jährlich ist Brustkrebs in Deutschland ebenfalls die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mindestens 6.000 in situ Tumore (DCIS). Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt damit etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs [2].

Insgesamt liegt die Lebenszeitwahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu erkranken, für im Jahr 2008 in Deutschland geborene Mädchen bei 9% [4].

Der lokal fortgeschrittene Brustkrebs beschreibt eine Gruppe von Tumoren, bei der eine primäre Resektion nicht möglich ist oder nicht als sinnvoll erachtet wird, da eine komplette Resektion im Gesunden nicht erreichbar ist [7]. Lokal fortgeschritten bzw. nicht operabel bedeutet eine palliative Situation mit den Stadien nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) IIIC und IV.

Ätiologie/Pathogenese

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

Die Ätiologie von Brustkrebs ist weitgehend unbekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen (Multi-Step-Karzinogenese) handelt. In etwa der Hälfte der familiär gehäuft auftretenden Fälle (5-10% aller Brustkrebserkrankungen) liegt der genetischen Belastung eine Veränderung der Reparaturgene, der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene BreastCancer 1 und 2 (BRCA1 und 2) zugrunde [2; 4; 7]. 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 [7]. Aktuell können ca. 50% der familiär gehäuften Mammakarzinome anhand bekannter genetischer Veränderungen erklärt werden.

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

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind weiterhin nicht vollständig geklärt. Es wurden jedoch multiple Risikofaktoren identifiziert, die die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Brustkrebs erhöhen [9-14].

Der wichtigste Risikofaktor für Brustkrebs ist weiterhin das Lebensalter. Die Mehrzahl der invasiven Brustkrebsfälle wird bei Frauen über 55 Jahren diagnostiziert [15]. Protektive Faktoren sind beispielsweise das Gebären von Kindern im jungen Lebensalter und längeres Stillen. Das Ausmaß der Lebenszeitexposition von weiblichen Geschlechtshormonen (Östrogen und Progesteron) stellt ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs dar.

Risikofaktoren für Brustkrebs sind z. B. [2]:

- Lebensalter: Das Erkrankungsrisiko steigt mit dem Alter an (Diagnose der Mehrzahl der invasiven Brustkrebsfälle bei Frauen über 55 Jahre [15])
- Geschlecht: 100-fach häufigeres Auftreten bei Frauen als bei Männern [15]
- Späte Menopause: Alter bei Beginn ≥ 55 Jahre. Eine hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens erhöht das Risiko [16]
- Exposition gegenüber einer Hormontherapie: [17-20]
- Gewicht und Bewegung: Übergewicht und mangelnde Bewegung [21; 22]
- Dichte des Brustgewebes: hohe mammographische Dichte [15; 20; 23]
- Menstruation: frühe Menarche (Alter bei Beginn ≤ 12 Jahre) [24]
- Behandlung mit oralen Kontrazeptiva [25-28]
- Eine geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit erhöhen das Risiko [15; 29; 30]
- Diethylstilbestrol-Exposition [15; 31; 32]
- Genetische Faktoren [33], spezielle Erbgutvarianten, die zum Brustkrebsrisiko beitragen (Single Nucleotide Polymorphisms) [7; 34]
- Familiäre Brustkrebsanamnese [15; 35]. Rund 30% aller Frauen mit Brustkrebs in Deutschland weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung [7]
- Benigne Brusterkrankung in der Anamnese [36-38]
- Exposition gegenüber Bestrahlung [39; 40]
- Ethnizität [41]
- Konsum von Alkohol [42]

Protektive Faktoren gegen Brustkrebs sind z. B.:

- Längeres Stillen [15; 43]
- Schwangerschaften und Geburten im jungen Lebensalter [15]
- Körperliche Aktivität [15; 44-46]

Geschlechts und altersspezifische Besonderheiten

Brustkrebs tritt wie bereits beschrieben nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Speziell für Deutschland liegen gemäß dem Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2014 die Neuerkrankungsraten für Frauen mehr als 100-fach höher als für Männer und das mittlere Erkrankungsalter 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 steht in Deutschland das Mammographiescreening für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr zur Verfügung [7]. Die häufigsten Screening-Methoden sind Selbst-Untersuchungen der Brust, Mammographien und die Magnetresonanztomographie (MRT) [47]. Bei einer Verdachtsdiagnose wird die Diagnose durch Bildgebung und Biopsien bestätigt [48]. Wenn ein metastasiertes Stadium vermutet wird, werden in der Regel Röntgenuntersuchungen wie die Ganzkörpercomputertomographie, MRT oder Skelettszintigraphien durchgeführt [7; 48].

Untersuchungen hinsichtlich des Hormonrezeptor-Status (ER und Progesteronrezeptor [PGR]) und HER2-Status werden durchgeführt um Informationen zur Prognose zu erhalten und eine ganzheitliche Therapiestrategie festzulegen [48]. 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. Zusätzlich kann die Proliferationsrate durch den immunhistochemischen (IHC) Nachweis von Antigen Ki (Kiel)-67 (Ki67) bestimmt werden [7]. Die American Society of Clinical Oncology (ASCO) und die ESMO-Leitlinien empfehlen, bei allen Patienten mit invasivem oder rezidivierendem Brustkrebs eine IHC-Testung des Biopsiegewebes für den Hormonrezeptor-Status vorzunehmen [48; 49]. Ein Tumor wird als ER/PGR-positiv angesehen, wenn mindestens 1% der untersuchten Tumorzellkerne positiv für einen der Hormonrezeptoren sind [7]. Die Leitlinien empfehlen ebenfalls entweder eine IHC oder eine in situ Hybridisierung (ISH)-Testung für eine Bestimmung der HER2-Expression. Der festgestellte HER2-Status kann als positiv, negativ, zweideutig oder nicht bestimmbar eingestuft werden [50].

Klinisches Bild

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

Skelettmetastasen, Husten oder Dyspnoe bei pulmonaler oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen [4].

Bei Brustkrebs sind die häufigsten Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber, Lunge), Knochen/Skelett und Hirn [51-53]. Seltener metastasiert Brustkrebs in den Darm, Nebenniere, Haut und Ovarien [54]. Studien mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs ergaben folgende Lokalisation der Metastasen: 39,6%–62% Knochen; 24,7%–60% viszeral (29% Leber und 31% Lunge); 5,5%-68% Haut und Lymphknoten; 1,7%–3% Hirn und 28%–78% Metastasen an multiplen Lokalisationen [51; 52].

Verlauf der Erkrankung

Circa 30% der Frauen, die initial in einem nicht metastasierten Stadium diagnostiziert werden, entwickeln eine Progression in ein metastasiertes Stadium [55]. Die Krankheitsprogression oder ein Rezidiv können Monate oder Jahre nach der initialen Therapie erfolgen [56]. Beim Begriff „Rezidiv“ ist zwischen einem Lokalrezidiv der Brust bzw. Brustwand, welches kurativ behandelt werden kann, und dem Fernrezidiv, d. h. Vorliegen von Metastasen, zu unterscheiden. Letzteres ist in der Regel nicht heilbar und es wird ein palliativer Therapieansatz gewählt. Lediglich 5-10% der Frauen befinden sich bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose im metastasierten Stadium (de novo metastasierter Brustkrebs) [48]. Die Prognose im metastasierten Stadium ist abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp, Vorliegen und Lokalisation von Metastasen, dem Alter der Patienten, dem Vorliegen von Komorbiditäten der erhaltenen Behandlung sowie dem metastasenfremden Intervall [57]. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. 24 Monate [58; 59] bzw. zwei bis drei Jahre [60] und in Kombination mit CDK4/6-Inhibitoren ca. 46 Monate [61]. Die Spannweite der Überlebenszeiten auch im metastasierten Stadium ist jedoch groß und reicht bis zu mehreren Jahren [62].

Insbesondere beim Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs muss nach Behandlung der Primärerkrankung auch nach längerer Zeit noch mit dem Auftreten von Lokalrezidiven oder Fernrezidiven bzw. Metastasen gerechnet werden. Eine Analyse des Tumorregister München (TRM) (Jahre 1978-2003) bestätigt, dass von den untersuchten M0-Patientinnen, die mit primärem Brustkrebs erfasst wurden, innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose 16% der Patientinnen Metastasen entwickelten [63]. Es ist zu berücksichtigen, dass in der Erstlinien-Therapie ein Großteil der Patientinnen mit Fernmetastasen asymptomatisch sind [64].

Der Anteil der Patientinnen mit einer prognostisch ungünstigen viszeralen Metastasierung betrug im deutschen TMK bei Beginn der Erstlinien-Therapie ca. 59% [65] und in einem retrospektiven Chart-Review, der auch Daten aus Deutschland einschloss, ca. 66% [66]. Die Daten der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden MONARCH-2-Studie bilden damit die Situation in Deutschland adäquat ab (55,8% zur Baseline [67]).

Belastung durch die Erkrankung/Lebensqualität

Die Belastung für die betroffenen Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs ist beträchtlich [68]. Die Lebensqualität (QoL) bei Brustkrebs wird durch zahlreiche patientenbezogene, krankheits- und behandlungsbedingte Faktoren beeinflusst [69]. Sie wird beeinflusst durch eine Verschlechterung des körperlichen und emotionalen Wohlbefindens sowie die Notwendigkeit der Bewältigung von Symptomen durch die Tumorerkrankung und Nebenwirkungen (NW) durch die Therapie wie z. B. Schmerzen, Fatigue, Depression und Angst [68; 70; 71]. Eine Beeinträchtigung der sozialen Funktionen wie auch der Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens kann ebenfalls eingeschlossen sein [68].

Die primären Ziele der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs sind damit palliativ, mit dem Ziel der Verlängerung des Lebens und der Erhaltung oder Verbesserung der QoL [72].

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 [73]. Berücksichtigt werden muss ebenfalls ein möglicher negativer Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patienten [74]. Eine multinationale Studie untersuchte die QoL und tägliche Produktivität bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, die eine Chemo- oder eine Hormontherapie erhielten. Die Verschlechterung der Aktivität (gemessen durch den Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)) war in dieser Studie ausgeprägter bei den Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, als bei denen mit einer endokrinen Therapie. Zudem war die Hormontherapie mit einer verbesserten QoL assoziiert und die Patienten waren zufriedener mit ihrer Behandlung [71]. Die Frauen erfahren insgesamt eine größere Verschlechterung, wenn die Erkrankung voranschreitet, so dass eine Verzögerung der Krankheitsprogression dazu beitragen kann, diese länger in einer beruflich produktiveren Situation zu halten [75]. Im deutschen PRAEGNANT-Register konnte zudem gezeigt werden, dass eine Tumorprogression bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs einen signifikanten negativen Einfluss auf die QoL hat. Patienten wurden ausgewertet, wenn mindestens zwei Erhebungen der QoL vorlagen, eine mindestens 14 Tage, aber nicht >6 Monate vor Progression, und eine weitere mindestens 14 Tage, aber nicht >6 Monate nach Progression. Als Vergleichskollektiv dienten Patientinnen ohne Progression mit mindestens zwei Erhebungen im Abstand von 80-630 Tagen. Der Progress selbst führte hier zu einer signifikanten Reduktion der QoL mit einer Odds Ratio von 2,22 [76].

Ähnliche Resultate ergeben sich im Rahmen des Adelphi Real World Advanced Breast Cancer Disease Specific Programme Overall bei 739 Patienten (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 QoL und eine höhere Zufriedenheit mit der Therapie auf, als diejenigen mit einer Chemotherapie [77].

Dies bestätigen auch die Ergebnisse einer von Lilly initiierten deutschen Patientenpräferenzstudie [78], die in Abschnitt 3.3.6 näher beschrieben wird.

Hinsichtlich der Erfassung der QoL in der Onkologie kann die beobachtete Veränderung (Verschlechterung) endgültig oder vorübergehend sein. In einer palliativen Situation wird eine dauerhafte Verschlechterung jedoch als relevanter angesehen [79].

ICD-10-Klassifikation

Brustkrebs wird nach der ICD-10, German Modification, als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, Mamma) kodiert und erfasst [80].

Klassifikation: Anatomische Klassifikation und Stadieneinteilung

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

Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) und die UICC aktualisieren die TNM-Klassifikation in regelmäßigen Abständen [81].

Die folgende Tabelle 3-1 zeigt die TNM-Klassifikation für Brustkrebs, 8. Auflage [82] basierend auf der deutschen S3-Leitlinie [7]. Die Revision der achten Auflage der TNM-Klassifikation der AJCC für Brustkrebs berücksichtigt den Einschluss biologischer Faktoren wie Tumorgrading, Proliferationsrate, ER- und PGR-Expression, HER2-Expression sowie von Genexpression-Panels für das Staging-System. Die achte Auflage bietet eine flexiblere Plattform für eine prognostische Klassifikation basierend auf traditionellen anatomischen Faktoren und bleibt die weltweite Grundlage für das Staging von Brustkrebs [83]. Die Patientinnen aus der MONARCH-2-Studie können unter T4 bzw. M1 eingestuft werden.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs

T = Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhaltspunkt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
T = Primärtumor	
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor Anmerkung: Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden. Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein.

T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
N= Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
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
N= Regionäre Lymphknoten	
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten

M = Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Referenz: [7; 82]	
Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; Cm: Zentimeter; DCIS: Duktales Carcinoma in situ; LCIS: Lobuläres Carcinoma in situ; TNM: Tumor-Node-Metastasis	

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

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1
* (schließt T1 mit ein)			
Referenz: [7]			
Abkürzungen: TNM: Tumor-Node-Metastasis			

Der Begriff fortgeschrittener Brustkrebs wird verwendet, um ein Krankheitsstadium zu beschreiben, das entweder lokal fortgeschritten (d. h. primär nicht operabel bzw. im Gesunden zu resezier) oder metastasiert ist [60].

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) [84; 85]. Das Grading stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar und bestimmt in der Regel die Behandlung mit [86].

Prognostische und prädiktive Faktoren

Neben der Tumorgroße, dem Ausmaß und der Ausbreitung des Tumors in die Lymphknoten sowie dem Vorliegen von (Fern-)Metastasen wird die Prognose der Patienten von den folgenden Tumoreigenschaften beeinflusst [7; 87]:

- Histopathologisches Tumorgrading
- Molekulare Subtypen anhand des Hormonrezeptor-Status, des HER2-Status sowie von Proliferationsfaktoren (Ki67)
- Alter der Patienten
- 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) [52; 88]
- Ethnizität [89]

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

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

Brustkrebs ist keine einheitliche homogene Erkrankung [4]. Er wird auf der Basis der auf der Zelloberfläche exprimierten Rezeptoren in vier große molekulare Subtypen (Luminal A, Luminal B, basal-like und HER2-enriched; siehe Tabelle 3-3), unterteilt [56]. Die Rezeptoren werden mittels IHC bestimmt. Der Proliferationsfaktor Ki67 wird ebenfalls in der Brustkrebs-Klassifikation verwendet [90]. Der Hormonrezeptor-Status bestimmt sowohl die Prognose als auch die Wahl der Therapie [7]. Luminal A-Typ-Tumore sind am stärksten differenziert und langsam wachsend.

Der basale Subtyp (triple-negativ, TNBC) und der HER2-Typ sind schlecht differenziert und mit einem aggressiven Krankheitsverlauf assoziiert [56].

Lediglich 15-20% der Patientinnen besitzen einen triple-negativen Status (TNBC) [87; 91; 92]. Sie weisen ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung auf und die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert [87; 91]. Mit einer vergleichsweise ungünstigen Prognose besitzen metastasierte TNBC-Patientinnen ein medianes Überleben von weniger als einem Jahr [93].

Tabelle 3-3: Brustkrebs: Molekulare Subtypen

Molekularer Subtyp	Geschätzte Prävalenz	Immunhistochemische Charakteristika
Luminal A	30–70%	ER-positiv und/oder PGR-positiv HER2-negativ Niedriges Ki67
Luminal B	10–20%	ER-positiv und/oder PGR-positiv HER2-positiv HER2-negativ mit hohem Ki67
Basal-like	15–20%	ER-negativ PGR-negativ HER2-negativ
HER2-Typ (HER2-enriched)	5–15%	ER-negativ PGR-negativ HER2-positiv

Referenz: [56]
Abkürzungen: ER: Östrogenrezeptor; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; Ki67: Antigen KI-67 (Ki: Kiel); PGR: Progesteronrezeptor

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

Hormonrezeptor-Status

Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Task Force beschreibt in einem Bericht eine Auswertung von ca. 155.000 Patienten, demzufolge der weitaus größte Teil beim Brustkrebs aus ER-positiven Tumoren (76,3%) besteht, wobei die meisten auch PGR-positiv

sind. Insgesamt hatten 83% der erfassten Patientinnen sowohl einen ER-positiven als auch einen PGR-positiven Status [94].

Der Hormonrezeptor-positive (ER- oder PGR-positiv) Brustkrebs stellt damit mit ca. 60–80% der Brustkrebsfälle die häufigste Form in westlichen Ländern dar [95; 96]. Der Status des Hormonrezeptors ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine endokrine Therapie, so dass Hormonrezeptor-negative Tumore als endokrin nicht ansprechbar angesehen werden müssen [97]. Die endokrine Behandlung stellt die wesentliche Therapieoption für die Hormonrezeptor-positiven Patienten dar [60; 95; 96].

Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-Status

Die Analyse des HER2-Status soll mittels eines genauen und validierten Verfahrens durchgeführt werden [4]. Der Anteil der Brustkrebs-Patientinnen mit einer Überexpression des HER2-Rezeptors (HER2-positiv) liegt in einer Größenordnung von 15-20% [4; 98].

HER2-positive Brustkrebs-Patientinnen weisen im Vergleich zu anderen Subtypen ohne entsprechende Therapie eine insgesamt schlechtere Prognose, eine hohe Rezidivrate und ein kürzeres Überleben auf [98; 99]. Patientinnen mit HER2-negativem Subtyp besitzen im Vergleich eine geringere Neigung zur Metastasenbildung und eine deutlich bessere Prognose [52; 100; 101].

Unabhängig vom HER2-Status, zeigen die luminalen Subtypen (Hormonrezeptor-positiv) insgesamt das längste mediane Überleben bei Fernmetastasierung (Luminal A: 2,2 Jahre, Luminal B: 1,6 Jahre) und die längsten 10-Jahres-Überlebensraten (Luminal A: 70%, Luminal B: 54%) [101].

Auswertungen des deutschen TMK zeigen für den Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten [65].

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

Entsprechend einer retrospektiven Untersuchung von ca. 150.000 Frauen mittels der IMS (Intercontinental Marketing Services) LifeLink Oncology Analyzer Datenbank aus den fünf EU-Ländern Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Großbritannien mit metastasiertem Brustkrebs (de novo metastasiert oder metastasiert zum Zeitpunkt des Rezidivs), die zwischen 2008 und 2010 diagnostiziert wurden, beträgt der Anteil mit Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Tumoren ca. 50-57% (für Deutschland: 50,6%) [51].

Geiger et al. untersuchten retrospektiv 232 metastasierte Brustkrebspatientinnen aus einem einzigen deutschen Zentrum zwischen 2000 und 2005. In dieser Population betrug der Anteil an Hormonrezeptor-positiven 75% und HER2-negativen Patienten 51% [88].

Eine umfangreichere Erfassung von 1.395 Patientinnen, die bei Beginn der Erstlinien-Therapie in die laufende, prospektive deutsche Kohortenstudie TMK zwischen Februar 2007 und Oktober 2015 rekrutiert wurden, ergab einen Anteil mit

Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Subtyp von 54% [65]. Das deutsche PRAEGNANT-Register ermittelte für die Rekrutierungszeit von Juli 2014 bis März 2017 einen Anteil von ca. 68% (958 Patienten) für diesen Subtyp [102].

Je nach Quelle und Erhebung werden für Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs Häufigkeiten zwischen 50,6% bis 77% [51; 100; 101; 103-106] der Patientinnen berichtet.

Erwähnt werden muss, dass es im Verlauf der Erkrankung zu einem Wechsel des Hormonrezeptor- oder HER2-Status kommen kann und auch die Metastasen diesbezüglich andere Eigenschaften als die Primärerkrankung aufweisen können [107; 108]. Dementsprechend wird eine Biopsie der Metastase empfohlen, um die IHC-Eigenschaften zu bestimmen und Veränderungen der Charakteristika erkennen zu können.

Charakterisierung der Zielpopulation

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

Es handelt sich somit bei Abemaciclib in Abhängigkeit der Therapiesituation um eine neue bzw. zusätzliche Therapieoption für die Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorstadiums für die beschriebene Patientengruppe.

Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist trotz zur Zeit (z. Z.) verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung nicht möglich. Die Behandlungsziele im metastasierten Stadium sind mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Krankheitskontrolle, Verlängerung der progressionsfreien Zeit, Symptomlinderung, Optimierung der QoL, Stabilisierung des Gesundheitszustandes, Schmerzminderung und Reduktion der unerwünschten NW der Therapie rein palliativ [4; 7; 48; 60].

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

Die Zielpopulation von Abemaciclib umfasst Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Das vorliegende Modul 3B bezieht sich auf AWG B und damit auf die Anwendung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen sowie prä-/perimenopausalen Patientinnen als initiale endokrine Therapie oder nach vorheriger endokriner Therapie.

Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativen Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium international als Therapie der Wahl und als Behandlungsstandard [4; 7; 109].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Mit etwa 69.000 Neuerkrankungen (bezogen auf das Jahr 2014) jährlich ist Brustkrebs die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau in Deutschland. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt damit etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Durch Fortschritte in der Therapie wurden die Überlebenschancen der Betroffenen deutlich verbessert, was zu einem Rückgang der Sterberaten geführt hat [2].

Die Prognose im metastasierten Stadium ist jedoch weiterhin schlecht und abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp, Tumorstadium, Vorliegen und Lokalisation von Metastasen, dem Alter der Patienten, Vorliegen von Komorbiditäten, der erhaltenen Behandlung sowie dem metastasenfremden Intervall [57]. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. 24 Monate [58; 59] bzw. zwei bis drei Jahre [60]. Auswertungen des deutschen TMK zeigen für den Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten [65].

Für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs stehen neben endokrinen Therapien seit Ende 2016 CDK4/6-Inhibitoren für die Therapie zur Verfügung. Die CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib [110; 111] und Ribociclib [112] konnten bei den initialen Auswertungen und DS in Kombination mit einer endokrinen Therapie eine deutliche und signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigen. Für Ribociclib konnte in der MONALEESA-7-Studie bei prä-/perimenopausalen Patientinnen [113] sowie bei postmenopausalen Patientinnen in der MONALEESA-3-Studie [114] in Kombination mit einer endokrinen Therapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt werden. Für die MONARCH-2-Studie (Gesamtstudie) ergab der abschließende DS im Jahr 2019 einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben zugunsten des Abemaciclib+Fulvestrant-Arms mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um median 9,4 Monate [61]. Die CDK4/6-Inhibitoren werden weltweit als Fortschritt in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs in den letzten Jahren [60] angesehen.

Zusammenfassung der grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten beim fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs

Nach aktuellem Stand gilt die endokrinbasierte Therapie national und international als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Dieses gilt unter der Voraussetzung einer gleichzeitigen Suppression der ovariellen Funktion (z. B. mittels ovarieller Ablation oder Einsatz von GnRH-Analoga) auch bei prä-/perimenopausalen Patientinnen. Eine Ausnahme stellt hier Tamoxifen dar, welches auch ohne ovarielle Suppression gegeben werden kann [4; 7; 109; 115; 116].

Die endokrine Therapie gilt international als bevorzugte Therapieoption für den Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs, auch bei Vorliegen einer viszeralen Erkrankung, sofern keine viszerale Krise oder Bedenken hinsichtlich einer endokrinen Resistenz vorliegen [4; 7; 109; 115].

- Für prämenopausale Frauen ist eine ovarielle Suppression/Ablation in Kombination mit einer endokrinen Therapie (Aromatasehemmer oder Tamoxifen, Fulvestrant ist ebenso eine geeignete Therapie) die bevorzugte Option [60].
- Die bevorzugte endokrine Therapie in der Erstlinie für postmenopausale Patienten ist abhängig von Art und Dauer der adjuvanten endokrinen Therapie sowie vom Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs relativ zum Ende der adjuvanten endokrinen Therapie und kann aus einem Aromatasehemmer, Tamoxifen oder Fulvestrant bestehen [109].
- Die Kombination eines CDK4/6-Inhibitors mit einem Aromatasehemmer (ausgenommen bei Patienten mit Rezidiv <12 Monate vom Ende der adjuvanten Aromatasehemmer-Therapie) und mit Fulvestrant stellt ebenfalls eine der bevorzugten Therapieoption dar (level of evidence 1a) [109].
- Als erste endokrine Therapie bei Metastasierung sollte ein Aromatasehemmer eingesetzt werden, wenn adjuvant ausschließlich Tamoxifen gegeben wurde oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Eine eindeutige Empfehlung, ob initial ein steroidaler Aromatasehemmer oder ein NSAI eingesetzt werden sollte, wird nicht gegeben. Letrozol kann mit einem CDK4/6-Inhibitor kombiniert werden (Empfehlungsgrad A). Fulvestrant sollte insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer gegeben werden, kann aber auch als erste Therapielinie eingesetzt werden, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen [7].

Die AGO sieht in Bezug auf die endokrinbasierten Therapien (Kombinationstherapien) der postmenopausalen Patientin mit einem HER2-negativen, metastasierten Mammakarzinom in den Kombinationen der CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) mit Fulvestrant bzw. mit NSAI den höchsten Empfehlungsgrad mit einem „++“ Level of evidence (LoE 1b), Fulvestrant 500 mg den LoE 1b und Aromataseinhibitoren (dritte Generation) den LoE 1a [115].

Die folgende Abbildung 3-1 zeigt den aktuellen Algorithmus der DGHO für die Therapie bei Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs [4].

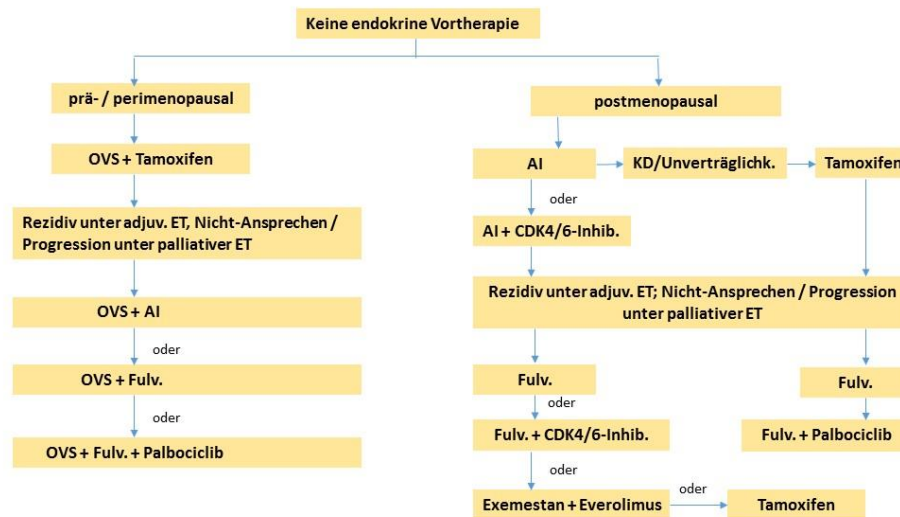


Abbildung 3-1: Algorithmus für die endokrine Therapie bei Hormonrezeptor-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

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

Bestehender therapeutischer Bedarf

Nach der Darstellung der Empfehlungen der aktuellen relevanten Leitlinien wird im Folgenden der weiterhin bestehende therapeutische Bedarf innerhalb der relevanten Zielpopulation anhand spezieller Krankheitscharakteristika und patientenrelevanter Kriterien abgeleitet.

Die Notwendigkeit einer Erweiterung der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten und damit der Perspektive für die Patientinnen ergibt sich aus verschiedenen Faktoren:

Ansprechraten/endokrine Resistenz

In Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie sprechen lediglich zwischen 17-45% der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs bei Erstbehandlung auf eine endokrine Therapie an während sich bei ca. 20% zumindest eine Stabilisierung des Zustandes zeigt. Hieraus resultiert z. B. eine primäre Tamoxifen-Resistenz von ca. 44-62% sowie eine primäre Resistenz gegenüber einem Aromatasehemmer bei 41-51% der postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs [117-120]. Somit sprechen bis zu 50% der genannten Patientinnen initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln während der Therapie eine sekundäre Resistenz [121-128].

Eine endokrine Resistenz beim luminalen fortgeschrittenen Brustkrebs ist häufig zu beobachten mit den möglichen Ursachen eines Verlustes des ER oder von ER-Mutationen [60], wobei die medikamentöse Blockade des ER-Weges zu zellulären Ausweichmechanismen durch Überregulation anderer Signalwege und so zu den beschriebenen Resistenzen führen kann [72].

Metastasierungsmuster

Untersuchungen des TRM (Brustkrebsdiagnosen zwischen 1978 und 2003) ergeben, dass statistisch gesehen im Vergleich zu früheren Perioden eine Verschiebung in der Art der Metastasierung stattgefunden hat. Günstigere Metastasierungslokalisationen wie Knochenmetastasen werden möglicherweise durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Leber- und Hirnmetastasen stattfindet [63]. Dieses kann eine Ursache dafür sein, dass sich trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten die Überlebenswahrscheinlichkeit im metastasierten Stadium nicht verbessert hat und das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben mit ca. 21% gleich im Erfassungszeitraum geblieben ist [129] und eine Erklärung sein, warum sich therapeutische Verbesserungen beim metastasierten Brustkrebs nicht vollständig in einen Überlebensvorteil umsetzen lassen. Aber nicht nur die Metastasenlokalisation sondern auch die Tumorbiologie kann hier eine wesentliche Rolle spielen. In Folge der Verbesserung der multimodalen adjuvanten Therapien wird angenommen, dass in der metastasierten Situation Patientinnen mit aggressiveren und nach Vortherapie resistenteren Tumoren gehäuft vorkommen [130].

Viszerale Metastasierung

Der therapeutische Bedarf zeigt sich insbesondere bei Patientinnen mit viszeraler Erkrankung. Patientinnen mit viszeralen Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, des reproduktiven Systems, des Ausscheidungs- oder Kreislaufsystems) weisen eine besonders schlechte Prognose auf [131-133]. In einer Auswertung der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank wiesen Patienten mit initialen Knochenmetastasen bessere 5-Jahres-Überlebensraten (22,8%) im Vergleich zu denen mit initialen Hirn- (12%), Leber- (12,5%) oder Lungenmetastasen (16,8%) auf [134]. Im deutschen TMK-Register betrug das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit ausschließlich Knochenmetastasen bei Beginn der Erstlinien-Therapie 54 Monate, bei nicht-viszeralen Metastasen mit oder ohne Knochenmetastasen 38 Monate und 28 Monate bei Patienten mit viszeraler Metastasierung mit oder ohne Knochenmetastasen [135]. Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem und HER2-negativem Brustkrebs mit viszeralen Metastasen leben im Median 15,7 Monate, Patientinnen mit Metastasen in Knochen dagegen im Median 39,3 Monate [52]. Auch ist das Risiko einen Progress zu erleiden bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen erhöht [136]. Das Vorliegen von viszeralen Metastasen stellt eine wesentliche Herausforderung an die Behandlung dar, mit Anforderungen an eine möglichst optimale Wirksamkeit, einem geringen Einfluss auf die QoL und guter Therapierbarkeit der NW [131]. Der therapeutische Bedarf besteht auch darin, durch die Verwendung einer endokrinbasierten Therapie in dieser Population den Einsatz einer Chemotherapie mit den damit verbundenen Toxizitäten möglichst zu verzögern [132].

Einfluss auf Symptomatik/QoL/Verzögerung von Folgetherapien

Eine Tumorprogression ist beim metastasierten Brustkrebs mit einer Verschlechterung verschiedenster Symptome assoziiert [73]. Die Verschlechterung der Aktivität bei den Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die eine Chemotherapie erhielten, war größer als bei denen mit einer endokrinen Therapie [71].

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit einer verminderten QoL und starken NW verbunden sein kann [137; 138]. Wenn eine Chemotherapie angezeigt ist, empfehlen die Leitlinien zur Behandlung eines HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs z. B. Anthrazykline bzw. Taxane [4; 7; 60; 115]. Aufgrund der besseren Verträglichkeit sollte in diesem Krankheitsstadium eine Monotherapie einer Polychemotherapie vorgezogen werden. Bei den genannten Substanzklassen treten dennoch sehr häufig hämatologische Toxizitäten, Neurotoxizität, Stomatitis sowie Alopezie auf [139-141]. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, die als späte NW auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten kann [140; 141].

Die QoL von Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs unter Behandlung mit einer Chemotherapie wird als schlechter beschrieben als die QoL solcher Patientinnen unter Behandlung mit einer Hormontherapie [71; 77]. Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs sind unter einer Hormontherapie im Vergleich zu einer Chemotherapie zufriedener mit ihrer Behandlung. Unter einer Chemotherapie erfahren diese Patientinnen deutlich häufiger Angstzustände als unter einer Hormontherapie [71]. Rückblickend geben Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien, die an klinischen Studien teilgenommen haben, in einer Befragung an, dass eine erfolgte Chemotherapie für sie zu den schlimmsten Erfahrungen durch die Erkrankung zählt [142].

Eine Chemotherapie des fortgeschrittenen Brustkrebs mit Anthrazyklinen oder Taxanen erfolgt meist intravenös (i.v.) unter ärztlicher Aufsicht in Abständen von 3-4 Wochen [139-141]. Daraus resultierende häufige Krankenhausaufenthalte stellen für die Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs und ihr Umfeld eine zusätzliche Belastung dar. Das damit verbundene Gefühl der Abhängigkeit und des Verlusts der Selbstkontrolle trägt ebenfalls zur verminderten QoL der Patientinnen bei [71]. In der palliativen Behandlung fortgeschrittener und metastasierter Krebserkrankungen zeigt sich, dass eine Chemotherapie in den letzten Lebenswochen zu einer deutlichen Verschlechterung der QoL bei geringem Nutzen für den Patienten führt [138].

Im deutschen PRAEGNANT-Register konnte zudem gezeigt werden, dass eine Tumorprogression festgestellt anhand regelmäßiger Reevaluierungen mittels Bildgebung bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs einen signifikanten negativen Einfluss auf die QoL hat [76] und eine Verzögerung einer Krankheitsprogression damit die QoL verbessern kann [143]. Das Hinauszögern einer in hohem Maße patientenrelevanten Folgetherapie, insbesondere mit einer Chemotherapie, kann für die Patientinnen demzufolge eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen darstellen.

Hinsichtlich der Erfassung der QoL in der Onkologie kann die beobachtete Veränderung (Verschlechterung) endgültig oder vorübergehend sein. In einer palliativen Situation wird eine dauerhafte Verschlechterung jedoch als relevanter angesehen [79].

Aktuelle Behandlungsmodalitäten bei Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs/Anteile einer Hormontherapie/Chemotherapie

Verschiedene Real-World-Daten haben gezeigt, dass etwa 22-38% der Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs eine Chemotherapie in der Erstlinien-Therapie erhalten [102]. In einem internationalen retrospektiven Chart-Review von 901 metastasierten, postmenopausalen Patientinnen erhielten ca. 2/3 der Patientinnen eine endokrine Behandlung in der Erstlinie (deutsche Patientinnen: 64,7%) und 59% eine endokrine Therapie in der Zweitlinie [66].

Auswertungen des PRAEGNANT-Registers ergaben hinsichtlich der Erstlinien-Therapie einen Anteil von 42,7% Chemotherapie versus 45,9% mit einer endokrinen Therapie. Bei prämenopausalen Frauen lag der Anteil mit einer Chemotherapie sogar bei 58,6%. 50% der Patientinnen mit einer Chemotherapie in der Zweitlinie hatten auch eine Chemotherapie in der ersten Linie. Und jede vierte Patientin (22,3%) hatte eine alleinige Chemotherapie bis zur dritten Linie und höher [102]. Der Anteil einer endokrinen Therapie in der Erstlinien-Therapie im deutschen TMK beläuft sich auf 43% für den Zeitraum 2007-2015 bzw. 52% für den Zeitraum 2013-2015 [65]. Neuere Daten aus dem OPAL-Register zeigen inzwischen für den Zeitraum 2017-2019 einen Anteil der CDK4/6-Inhibitoren von 64% der registrierten Patientinnen. Lediglich 18% der Patientinnen erhalten noch eine Chemotherapie, 18% eine Hormontherapie [144].

Eine bessere Information über die Wirksamkeit einer endokrinen Therapie wird als sinnvoll angesehen, um deren Anteil in der Therapie der betreffenden Patientinnen zu erhöhen und den Anteil der Chemotherapie mit den belastenden Toxizitäten zu reduzieren [102]. Ziel muss die leitlinienkonforme Therapie sein. Wie zuvor dargestellt ist die endokrine Therapie bei fehlender Symptomatik die Therapie der Wahl. Diesbezüglich ergeben auch Auswertungen des erwähnten Chart-Reviews substanziiell längere mediane Gesamtüberlebenszeiten für endokrine Therapien im Vergleich zu Chemotherapien in der Erstlinie (68,6 Monate versus 39,7 Monate) bei zudem höheren Abbruchraten der Chemotherapien infolge von Toxizitäten [66].

Eine systematische Analyse von Studien mit Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen metastasierten Brustkrebs zeigt, dass bei einem relativ langen medianen Überleben diese Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung in der Regel mehrere Therapielinien (im Mittel ≥ 5) erhalten und dass die QoL mit jeder Therapielinie abnimmt [145].

CDK4/6-Inhibitoren

Die Einführung der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie kann daher als Fortschritt zur Verzögerung der Resistenzentwicklung in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs in den letzten Jahren angesehen werden [60].

Wie bereits zu Beginn erwähnt sind in Deutschland momentan die zwei weiteren CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib und Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen [146; 147]. Der Wert von Palbociclib konnte in der Phase-III-Studie PALOMA-2 im Vergleich zu einem Aromatasehemmer sowie nach einer Erstlinie in Kombination mit Fulvestrant mit einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um ca. zehn Monate mit im wesentlichen hämatologischen Toxizitäten (vor allem [v. a.] Neutropenie) und Fatigue gezeigt werden [60]. Ribociclib in Kombination mit Letrozol war einer Monotherapie mit Letrozol in einer Phase-III-Studie (MONALEESA-2) bzgl. einer ebenfalls signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens überlegen [112].

Sowohl für Ribociclib in Kombination mit NSAI oder Tamoxifen in der MONALEESA-7-Studie bei prä-/perimenopausalen Patientinnen [113], in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen in der MONALEESA-3-Studie [114] als auch für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der MONARCH-2-Studie konnte ein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben gezeigt werden [61].

Der in der vorliegenden Nutzenbewertung zu bewertende CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib unterscheidet sich in vitro sowie pharmakokinetisch von den beiden zuvor beschriebenen CDK4/6-Inhibitoren [148]: Abemaciclib als CDK4/6-Inhibitor zeigt eine ca. 14-fach größere Selektivität für D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6 [1].

Abemaciclib ist der erste selektive CDK4/6-Inhibitor, der eine kontinuierliche Dosierung erlaubt. Zudem konnte in der Präklinik gezeigt werden, dass erst eine kontinuierliche Gabe mit dem CDK4/6-Inhibitor zum Zelltod der Tumorzellen, der Apoptose, führen kann. Die klinischen Daten bestätigen zudem als Besonderheit eine klinische Aktivität in der Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs nach zahlreichen Vortherapien und dem Vorliegen einer endokrinen Resistenz (MONARCH-1-Studie) [149; 150].

Des Weiteren zeigen präklinische Untersuchungen, dass Abemaciclib die Blut-Hirn-Schranke passieren und Tumorwachstum verzögern kann [151]. In einer laufenden Phase-II-Studie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs wurde eine anti-Tumoraktivität auf Hirnmetastasen gezeigt [152].

Die MONARCH-2-Zulassungsstudie untersucht Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die während oder nach vorangegangener endokriner Therapie eine Tumorprogression aufweisen. Abemaciclib+Fulvestrant verlängert signifikant das mediane progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Fulvestrant, zeigt eine signifikant erhöhte Gesamtansprechrate [67] und in der abschließenden Auswertung eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um 9,4 Monate [61].

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Brustkrebs ist weltweit generell die zweithäufigste und die mit Abstand häufigste Krebserkrankung bei Frauen mit geschätzten 2.088.849 (11,6%) neu diagnostizierten Fällen (beide Geschlechter) 2018. Brustkrebs ist insgesamt mit 626.679 Fällen (6,6%) die fünfthäufigste Krebstodesursache 2018 [6].

In Europa wurden 2018 ca. 522.513 Brustkrebsfälle neu diagnostiziert und die 5-Jahres-Prävalenz betrug ca. 2 Millionen [6].

In Deutschland werden die Versorgungszahlen noch nicht vollständig und flächendeckend für alle Krebsarten erfasst. Aktuelle Inzidenz, Prävalenz, Sterbefälle und Sterberate werden in den einzelnen Krebsregistern der Länder erfasst und im Rahmen der gemeinsam publizierten Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) beschrieben. Die entsprechenden epidemiologischen Maßzahlen für Brustkrebs für die Jahre 2013 und 2014 und eine Prognose für das Jahr 2018 für Deutschland sind in Abbildung 3-2 dargestellt [2].

Nach den aktuellsten verfügbaren Daten (Prognose für 2018) erkranken rund 71.900 Frauen jährlich neu an Brustkrebs in Deutschland. Zusätzlich wird noch bei ca. 6.000 Frauen pro Jahr ein in situ Tumor festgestellt. Brustkrebs ist damit die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland. Die 5-Jahres-Prävalenz für Frauen wird mit 311.400, die entsprechende 10-Jahres-Prävalenz mit 559.900 angegeben [2].

Auf Basis der aktuellen Inzidenzzahlen erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs.

Inzidenz	2013		2014		Prognose für 2018	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	670	70.820	650	69.220	700	71.900
rohe Erkrankungsrate ¹	1,7	172,0	1,6	167,7	1,8	173,0
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	1,1	118,3	1,1	114,6	1,1	116,5
mittleres Erkrankungsalter ³	72	64	71	64		

Mortalität	2013		2014		2015	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Sterbefälle	156	17.853	134	17.670	159	18.136
rohe Sterberate ¹	0,4	43,4	0,3	42,8	0,4	43,7
standardisierte Sterberate ^{1,2}	0,2	23,6	0,2	23,0	0,3	23,0
mittleres Sterbealter ³	74	74	73	74	75	75

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median

Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Prävalenz	2.400	311.400	3.800	559.900
absolute Überlebensrate (2013–2014) ⁴	60	79 (79–81)	45	66 (64–68)
relative Überlebensrate (2013–2014) ⁴	73	88 (87–88)	69	82 (81–83)

⁴ in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Abbildung 3-2: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C50

Referenz: [2]

Aus dem Jahr 2003 resultiert das nationale Gesundheitsziel „Brustkrebs: Mortalität vermindern, Lebensqualität erhöhen“. Durch einen Bundestagsbeschluss gesetzlich festgelegt, sollten insbesondere Frauen im Alter zwischen 50-69 Jahren ein Mammographie-Screening erhalten. In der Folge stiegen die registrierten Erkrankungsraten in Deutschland an. Zu beobachten ist allerdings, dass diese Zahl seit 2009 wieder rückläufig ist [2; 104].

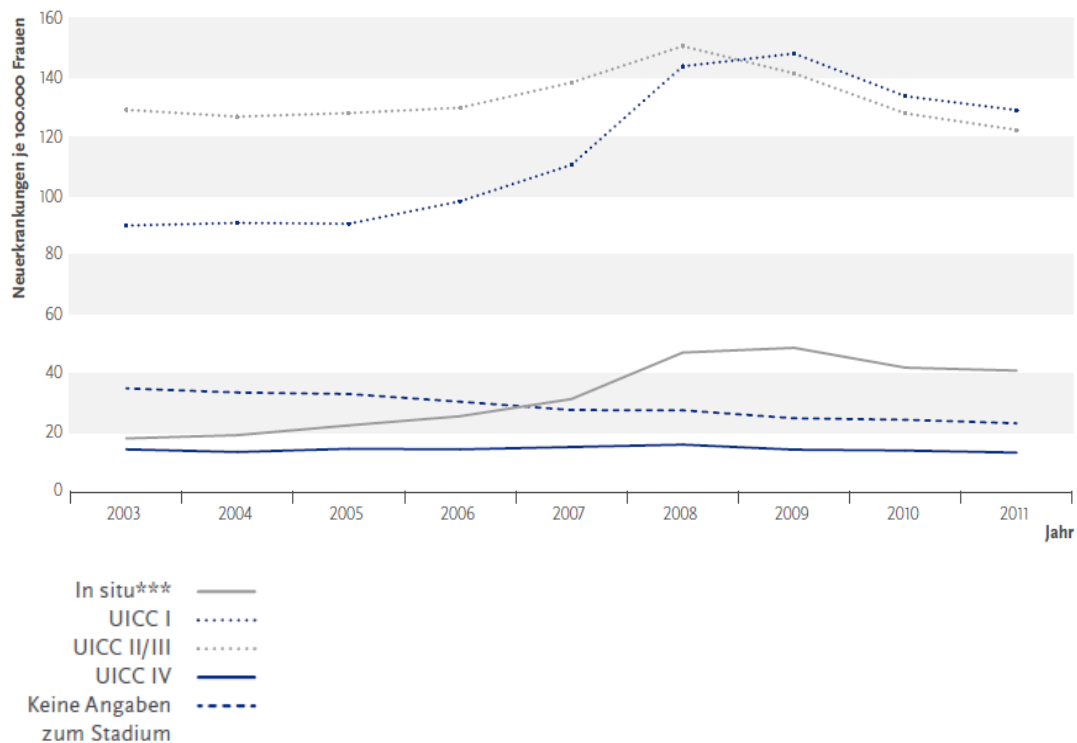


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Brustkrebsneuerkrankungsrate nach UICC-Stadien für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren in Deutschland

Abkürzungen: UICC: Union Internationale Contre le Cancer; Referenz:[103]

Aktuellste Zahlen des RKI zeigen zudem, dass das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt. Die Daten zeigen, dass das mittlere Erkrankungsalter bei Frauen bei 64 Jahren liegt und ca. drei von zehn Frauen bei der Diagnosestellung jünger als 55 Jahre alt sind. Dem ist ebenfalls zu entnehmen, dass der Anteil der Männer, die im Laufe der Jahre an Brustkrebs erkranken, gering ist [2].

Die altersspezifischen Erkrankungsraten und Fallzahlen nach Geschlecht werden in der Abbildung 3-4 und Abbildung 3-5 dargestellt [2].



Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2013 – 2014

Referenz: [2]

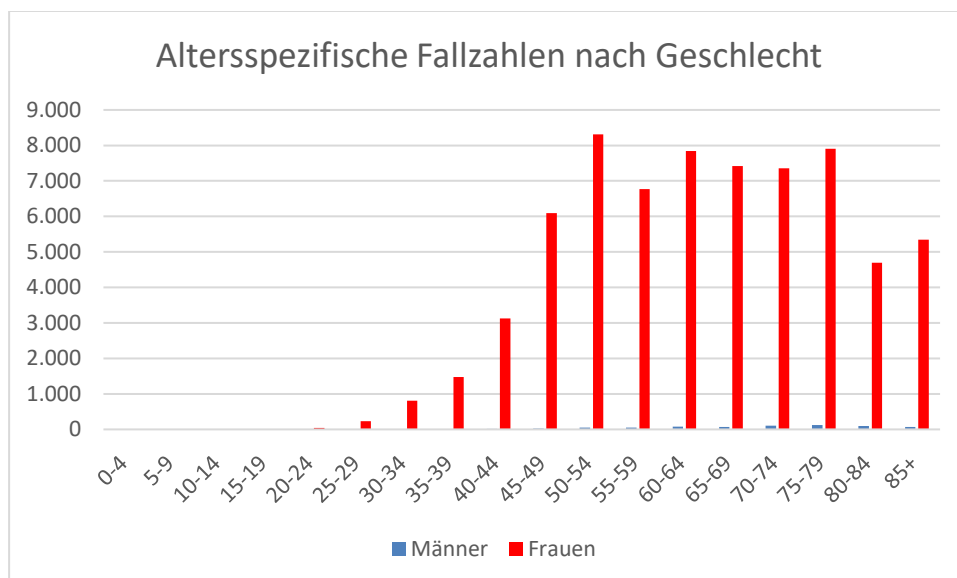


Abbildung 3-5: Altersspezifische Fallzahlen nach Geschlecht, ICD-10 C50

Referenz: [2]

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 Angabe von Quellen.

Gemäß der historischen Daten des RKI ist die Brustkrebsinzidenz bis zum Jahr 2009 kontinuierlich gestiegen und ist seit 2009 leicht rückläufig. Grund dafür sind die in 2005 eingeführten und von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) vergüteten Mammographie-Screenings [103].

Durch Fortschritte in der Früherkennung sowie der Therapie wurden auch die Überlebenschancen der Betroffenen verbessert. Dies hat wiederum zu einem Rückgang der Sterberaten geführt. Dies lässt sich an den über die Jahre sinkenden Mortalitätsraten beobachten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass auch in den kommenden Jahren 2020-2024 eine gleichbleibende Inzidenzrate von aktuell ca. 170 pro 100.000 Frauen angenommen werden kann. Eine ähnliche Entwicklung ist bei der 5-Jahres-Prävalenz anzunehmen [105].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie	a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale	7.180 – 34.790

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
	endokrine Therapie erhalten haben: 8.150 – 39.494	
	a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben: 1.350 – 6.539	1.190 – 5.760
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie	b1) Postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie: 6.028 – 29.220	5.310 – 25.740
	b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie: 999 – 4.836	880 – 4.260
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Anwendungsgebiet von Abemaciclib

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

Das vorliegende Modul bezieht sich auf das AWG B in Kombination mit Fulvestrant und damit auf Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie, die noch keine Behandlung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben bzw. auf Frauen nach vorheriger endokriner Therapie. Es wird für das vorliegende AWG davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht [153].

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung: Ermittlung der Zielpopulation für Abemaciclib

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

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

Bei der Ermittlung der Zielpopulation orientiert sich Lilly zu Beginn (Schritte 1 bis 5) sehr eng an der bereits abgeschlossenen und bewerteten Vorgehensweise zu Palbociclib. Im Rahmen des entsprechenden Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes (AMNOG)-Prozesses wurde eine Zahl von 14.560–70.550 Patientinnen errechnet [154]. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat im Rahmen dieses Verfahrens die Berechnung grundsätzlich als nachvollziehbar gewürdigt und auf kleinere methodische Schwächen hingewiesen. Diese Hinweise und Anmerkungen der IQWiG-Bewertung [155] wurden berücksichtigt, soweit aktuellere Daten und Informationen vorlagen.

Für die Schritte 5-12 erfolgt die Herleitung der Patientenzahlen überwiegend auf Basis von Literatur/Auswertungen von zwei deutschen Krebsregistern. Dabei handelt es sich zum einem um das deutsche TMK- sowie um das PRAEGNANT-Register. Weitergehende Literatur [66;

156], die den deutschen Versorgungskontext für die herzleitende Patientenzahl abbilden könnte, wurde teilweise identifiziert. Jedoch war der Differenzierungsgrad der enthaltenen Informationen nicht hoch genug, um die Patientenzahl gemäß der Zulassung für Abemaciclib und des deutschen Versorgungskontextes adäquat darzustellen.

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

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

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

Die gesamte Herleitung der Zielpopulation für das vorliegende AWG wird nachfolgend zusammengefasst in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation für die vorliegenden AWG und Bestimmung der Anzahl der Patienten

	Prävalenz bzw. Inzidenz	Untergrenze	Obergrenze
Schritt 1: Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland	-	71.900	311.400
Schritt 2: Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Anteile: 7,1%+3,6%+11,4= 22,1%	15.800	68.819
Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	64,5%	10.249	44.389
Schritt 4a: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	14,2%	1.455	6.303
Schritt 4b: Postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	85,8%	8.794	38.085

	Prävalenz bzw. Inzidenz	Untergrenze	Obergrenze
Schritt 5a: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie	Untergrenze 43,5% Obergrenze 45,9%	633	2.893
Schritt 5b: Postmenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie	Untergrenze 43,5% Obergrenze 45,9%	3.825	17.481
Schritt 6a: Prä-/perimenopausale Patientinnen, die Aromatasehemmer in der Erstlinien-Therapie erhalten	14,1%	89	408
Schritt 6b: Postmenopausale Patientinnen, die Aromatasehemmer in der Erstlinien-Therapie erhalten	33,5%	1.281	5.856
Schritt 7a: Prä-/Perimenopausale Patientinnen, die Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie erhalten	Untergrenze 19% Obergrenze 32,3%	120	934
Schritt 7b: Postmenopausale Patientinnen, die Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie erhalten	Untergrenze 19% Obergrenze 32,3%	727	5.646
Schritt 8: Postmenopausale Patientinnen mit Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung	43,8%	318	2.473
Schritt 9a: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Zweitlinien-Therapie	Untergrenze 62% Obergrenze 77%	393	2.228
Schritt 9b: Postmenopausale Patientinnen mit einer endokrinen Zweitlinien-Therapie	Untergrenze 62% Obergrenze 77%	2.372	13.461
Schritt 10a: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Aromatasehemmern in der Zweitlinien-Therapie	14,3%	56	319
Schritt 10b: Postmenopausale Patientinnen mit Aromatasehemmern in der Zweitlinien-Therapie	14,3%	339	1.925
Schritt 11a: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie	Untergrenze 19% Obergrenze 25,7%	75	573

	Prävalenz bzw. Inzidenz	Untergrenze	Obergrenze
Schritt 11b: Postmenopausale Patientinnen, mit Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie	Untergrenze 19% Obergrenze 25,7%	451	3.459
Schritt 12: Postmenopausale Patientinnen mit Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung	43,8%	197	1.515
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor			

Beschreibung der einzelnen Schritte:

Schritt 1 – Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland

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

Zur Bestimmung der Zielpopulation wurde zunächst die Gesamtzahl an Patientinnen in Deutschland ermittelt, die an Brustkrebs erkrankt. Dazu wurde die prognostizierte Inzidenz des RKI für das Jahr 2018 als Untergrenze gewählt. Diese beträgt 71.900 Neuerkrankungen im Jahr 2018 [2].

Als Obergrenze wurde die 5-Jahres-Prävalenz zugrunde gelegt, die laut Schätzung des RKI für die ICD-10-C50 im Jahr 2018 bei 311.400 liegt [2].

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

Dieser Schritt setzt sich aus mehreren Teilschritten zusammen und wird in der Folge auf die in Schritt 1 ermittelte Spanne angewendet. Dabei wird sich erneut stark an der Herleitung in vorliegenden Nutzendossiers orientiert. Dort wurde in mehreren Teilschritten die Anzahl der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ermittelt [103; 104].

So wurde der Anteil der Patientinnen mit primär metastasiertem Brustkrebs mit einem Anteil von 7,1% festgelegt. Diese Angabe beruht größtenteils auf einer Analyse der Krebsregister der Länder bzw. aus einer Publikation des Instituts für Krebs Epidemiologie e.V. aus dem Jahr 2014 [155]. Danach liegt der Anteil der Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium IV entsprechend der Klassifikation der UICC – bezogen auf die Neuerkrankungen in den Jahren 2009 bis 2011 zum Diagnosezeitpunkt – gemäß der Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein bei 7,1% [103; 104]. Aktuellere Daten als die hier vorliegenden konnten nicht ermittelt werden, so dass dieser Wert in den weiteren Berechnungen Berücksichtigung findet.

Weiterhin wird der Anteil der Patientinnen bestimmt, die bei der Primärdiagnose noch keine Metastasen hatten und diese erst im Verlauf der Erkrankung entwickeln. Dieser Anteil beträgt 11,4% 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 [104; 155].

Als letzten Teilschritt bei der Herleitung wurde der Anteil der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Brustkrebs auf Basis des UICC-Stadiums IIIC aus dem Krebsregister Baden-Württemberg aus dem Jahr 2009 berücksichtigt, der bei 3,6% liegt (als nicht-kurabel wurde zum Zweck der Ableitung der Patientenzahl der Zielpopulation ein Lymphknotenbefall N3 (damit UICC Stadium IIIC) angesehen. Nachfolgend wurde aus der UICC-Klasse III das Stadium IIIC (jedes T, N3, M0) zur Herleitung für die Zielpopulation mit fortgeschrittener Erkrankung ausgewählt) [103; 104]. Aktuellere Daten konnten aus den übrigen Krebsregistern nicht identifiziert werden.

Somit ergibt sich für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein Anteil von 22,1%. Wendet man diesen prozentualen Anteil auf die unter Schritt 1 ermittelte Unter- bzw. Obergrenze an, ergibt sich damit für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine Untergrenze von 15.800 bzw. Obergrenze von 68.819 Patientinnen.

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

Der Anteil der Patientinnen wurde im Palbociclib-Dossier auf Basis einer Auswertung des TRM aus dem Jahr 2015 mit 64,5% ermittelt und bezieht sich auf die Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs für die Jahre 2002-2013. Diese Berechnungsgrundlage wurde in der entsprechenden Nutzenbewertung prinzipiell akzeptiert [103; 104; 155].

Zu erwähnen ist, dass der Anteil an Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im TMK-Register 54% [65], im PRAEGNANT-Register mit 68% [102] und im Ribociclib-Nutzendossier auf Basis des TRM mit ca. 68% [105] beziffert wird.

Der Anteil des Palbociclib-Nutzendossiers bzw. des akzeptierten Beschlusses [154] wird verwendet und auf die unter Schritt 2 berechnete Unter- bzw. Obergrenze angewendet. Damit ergeben sich eine Untergrenze von 10.249 und eine Obergrenze von 44.389 Patientinnen.

Schritt 4 – Aufteilung der Patientinnen aus Schritt 3 nach Menopausenstatus

Die Aufteilung der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach dem jeweiligen Menopausenstatus wird entsprechend der Herleitung und Schätzung aus dem Dossier für Palbociclib [103] übernommen, die überwiegend auf den öffentlich zugänglichen Daten von Destatis/GEKID beruht. Der Anteil für prä-/perimenopausale Patientinnen (4a) beträgt 14,2% und 85,8% für postmenopausale Patientinnen (4b).

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

Die endokrine Therapie wird gemäß der deutschen S3-Leitlinie [7] in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO [115], der DGHO [4] den europäischen und internationalen Leitlinien [109], als Therapie der Wahl im AWG des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs gesehen.

Das Ziel sollte demnach sein, dass möglichst viele Patientinnen bei einem positiven Hormonrezeptor-Status und Erstdiagnose von Fernmetastasen eine endokrinbasierte Therapie erhalten. In einer zum Zeitpunkt der Erstellung des Palbociclib-Dossiers geltenden Fassung der S3-Leitlinie wurde hier von einer Sollvorgabe $\geq 95\%$ ausgegangen [103]. Diese Aussage ist in der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie nicht mehr enthalten [7], was ein Hinweis auf die niedrigeren realen Anteile in der Versorgungsrealität ist. Würde man gemäß dieser Vorgabe sogar eine maximale Quote von 100% annehmen, würde die Unter- und Obergrenze, bezogen auf den Schritt 4a, grundsätzlich zwischen 1.455 bis 6.303 für prä-/perimenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs liegen. Allerdings müssen Patientinnen mit symptomatischer Tumorerkrankung oder drohendem Organausfall durch Metastasen ausgeschlossen werden, da diese zunächst eine Chemotherapie benötigen.

Bezogen auf den Schritt 4b, Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs postmenopausal, würde die Unter- und Obergrenze dann in diesem Fall 8.794 bis 38.085 Patientinnen betragen.

Daten aus den o. g. deutschen Brustkrebsregistern (TMK bzw. PRAEGNANT) zeigen an dieser Stelle ein anderes Bild. Gemäß PRAEGNANT-Register erhalten lediglich 45,9% (n=440 Patienten) der dort eingeschlossenen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eine endokrine Therapie als Erstlinien-Therapie [102]. Ein ähnliches Bild ergibt sich auch aus dem deutschen TMK-Register, das für die gleiche Patientenpopulation für die zwei dort untersuchten Zeiträume im Durchschnitt eine endokrine Therapie als Erstlinien-Therapie bei 43,5% der dort dokumentierten Patientinnen ermittelt [65].

Die Repräsentativität der beiden Register für alle Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie ist nicht vollständig und abschließend beurteilbar. Sie stellen jedoch die bestverfügbarste und aktuellste Evidenz für den deutschen Versorgungskontext für Patientinnen in der Zielpopulation dar und belegen, dass die Versorgungsrealität von der Sollvorgabe deutlich abweicht. Ein retrospektiver internationaler Chart-Review mit 193 deutschen Patienten, der einen Anteil von 64,7% endokriner Therapie in der Erstlinie ermittelt [66], wird nicht zur Berechnung herangezogen, da keine weitere Differenzierung der Patienten erfolgt.

Legt man die in den beiden Registern ermittelten Anteile bei der Berechnung der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer endokrinen Therapie als Erstlinien-Therapie zugrunde, ergibt sich damit eine Unter- bzw. Obergrenze von 633–2.893 Patientinnen mit prä-/perimenopausalem Status, die in der Erstlinien-Therapie eine endokrine Therapie erhalten und 3.825–17.481 für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und postmenopausalen Status, die eine endokrine Therapie in der Erstlinien-Behandlung erhalten.

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

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

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zur Therapie z. B. der postmenopausalen Patientin als erste endokrine Therapie bei Metastasierung einen Aromatasehemmer, wenn adjuvant ausschließlich mit Tamoxifen behandelt wurde oder keine adjuvante Therapie erfolgt ist. Fulvestrant wird insbesondere nach Vorbehandlung mit einem Aromatasehemmer, aber auch als erste Therapielinie genannt, insbesondere bei noch nicht endokrin vorbehandelten Patientinnen [7]. Vom Grundsatz kommen somit zunächst theoretisch alle in Schritt 5 genannten Patientinnen für eine Therapie mit Aromatasehemmern in Frage, sofern die Anwendung durch den Zulassungsstatus abgedeckt ist (z. B. hinsichtlich Menopausenstatus bzw. nicht durch Kontraindikationen ausgeschlossen ist [157; 158]. Da die Anwendung bzw. Zulassung von Abemaciclib jedoch unterschiedliche Kombinationstherapien ermöglicht, ist basierend auf der Versorgungsrealität in Deutschland eine weitere entsprechende Aufschlüsselung der Population erforderlich.

Zur Ermittlung des Anteils dieser Patientinnen innerhalb des deutschen Versorgungskontexts wird erneut das deutsche PRAEGNANT-Brustkrebs-Register herangezogen. Von den dort insgesamt in die Untersuchung eingeschlossenen Patientinnen (n= 1.744) sind 958 Patientinnen der Gruppe mit Hormonrezeptor-positiven, HER-2-negativen Tumoren zuzuordnen. Davon wurden 272 (33,5%) Patientinnen im postmenopausalen Status und 18 (14,1%) im prä-/perimenopausalen Zustand mit Aromatasehemmern behandelt [102].

Weitere aktuelle für den deutschen Versorgungskontext in Frage kommende Quellen konnten zur Berechnung dieses Schrittes nicht gefunden werden bzw. spiegeln nicht den deutschen Versorgungskontext wider. Daher wird in der Folge mit den ermittelten Anteilen der PRAEGNANT-Studie weitergearbeitet.

Berücksichtigt man nun diese Anteile auf die im Schritt 5 ermittelten Patientenzahlen, so ergeben sich als Untergrenze bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen 89 und als Obergrenze 408 Patientinnen.

Für den postmenopausalen Status ergibt sich bei Anwendung der gleichen Systematik eine Unter- bzw. Obergrenze von 1.281-5.856 Patientinnen.

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

Entsprechend der AWG wird Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder nach vorheriger endokriner Therapie bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingesetzt. Im Schritt zuvor wurde der Anteil der Patientinnen mit Aromatasehemmern bestimmt. In Schritt 7 erfolgt nun die Bestimmung der Patientinnen, die Fulvestrant in der deutschen Versorgungsrealität der Erstlinie erhalten. Dafür werden die Ergebnisse der beiden deutschen Brustkrebsregister (TMK und PRAEGNANT) herangezogen [65; 102]. Allerdings erfolgten in beiden Auswertungen keine Unterteilungen der Patientinnen mit Fulvestrant-Therapie nach deren Menopausenstatus. Aus dem TMK-Register, bei dem 1584 Patientinnen im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium waren, hatten 754 Frauen (54%) einen Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumorsubtyp dokumentiert. Aus diesem untersuchten Kollektiv lässt sich für die Jahre 2013 bis 2015 ein Anteil von 19% ermitteln, der mit Fulvestrant behandelt wurde [65], der bei der weiteren Berechnung als Untergrenze angenommen wird. Aus dem PRAEGNANT-Register kann ein Anteil von 32,3% mit Fulvestrant als Erstlinien-Therapie bestimmt werden [102]. In Ermangelung anderer aktueller Daten, die diese Fragestellung für den deutschen Versorgungskontext konkretisieren, werden die 19% als Untergrenze und die 32,3% als Obergrenze für prä-/perimenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen angewendet.

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

Durch Anwendung der in diesem Schritt ermittelten Anteilsschätzwerte auf die in Schritt 5 ermittelten Patientenzahlen resultiert eine Unter- bzw. Obergrenze von 120-934 Patientinnen mit prä-/perimenopausalem Status bzw. 727-5.646 Patientinnen im postmenopausalem Status mit Fulvestrant als Erstlinien-Therapie.

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

Wie zuvor bereits beschrieben, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung (AWG A und B) aufgrund der gesondert zu betrachtenden Prognose sowie des besonderen therapeutischen Bedarfs die jeweiligen Patientinnen grundsätzlich nach Art der Erkrankung separat dargestellt und ausgewiesen. Allerdings werden in der Folge nur die Zahlen für postmenopausale Patientinnen mit einer Erstlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung detailliert dargestellt. Um die Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen für den deutschen Versorgungskontext zu schätzen, werden Angaben aus dem TMK-Register entnommen, die die Art der Metastasierung zum Start der Erstlinien-Therapie differenziert (viszeral/nicht-viszeral) darstellen. Dabei wird unterschieden, ob es sich um Patientinnen handelt, die entweder eine endokrine Therapie oder eine Chemotherapie erhalten haben [65].

Im TMK-Register wird der Anteil der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs beschrieben, die in der Erstlinie eine endokrine Therapie erhalten haben und entsprechend der Fragestellung viszerale Metastasen aufweisen. Danach liegt der

Anteil dieser Patientinnen bei 43,8%, der in der Folge auf die Zahl der Patientinnen, die unter Schritt 7b ermittelt wurden, angewendet werden. Die Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant in der Erstlinien-Therapie und viszeraler Metastasierung beträgt danach 318-2.473. Der Grad der Unsicherheit ist an dieser Stelle erhöht, da innerhalb der Publikation lediglich Daten für vorbehandelte Patientinnen unabhängig vom Menopausenstatus vorliegen.

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

- Haut
- Knochenmetastasen und/oder
- Lymphknotenmetastasen [65].

Der Anteil dieser zusammengefassten Gruppe beträgt demnach 47,8%. Bei Anwendung dieses Prozentsatzes auf die unter Schritt 7b ermittelten Patientenzahlen resultiert eine Spanne von 347–2.699 Patientinnen.

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

Analog der Vorgehensweise der Schritte 5 bis 8 erfolgt die Bestimmung der Patientinnen, die in den Registern nach Vortherapie eine Zweitlinien-Therapie mit entweder Aromatasehemmer oder Fulvestrant erhalten haben. Dabei wird auch versucht, den jeweiligen Menopausenstatus zu berücksichtigen, was durch die eingeschränkte Möglichkeit der Aufschlüsselung aktueller deutscher Versorgungsdaten nicht immer möglich ist, so dass Annahmen getroffen werden müssen. Die Basis zur Herleitung dieser Patientenpopulation erfolgt überwiegend, wie in den Schritten zuvor, über das PRAEGNANT- sowie das TMK-Register [65; 102].

Um den Anteil der Patientinnen zu bestimmen, die mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in der Zweitlinien-Therapie mit einer endokrinen Therapie versorgt werden, werden Angaben aus dem TMK-Register herangezogen [65].

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

Therapie erhalten haben, finden sich entsprechende Angaben in Abbildung 4 der Publikation [65].

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

Geht man davon aus, dass nur Frauen für eine endokrine Zweitlinien-Therapie in Frage kommen, die zuvor auch in der Erstlinie mit einer endokrinen Therapie versorgt wurden, so beträgt der Anteil dieser Patientinnen maximal 77% (=250/324). Aus dem PRAEGNANT-Register wiederum lässt sich dazu die Untergrenze ermitteln, indem man die dort ausgewiesene Anzahl der Patientinnen mit einer endokrinen Therapie in der Erst- bzw. Zweitlinie (440 bzw. 273 Patientinnen) ins Verhältnis setzt. Daraus resultiert ein Anteil von 62%. Wendet man die so ermittelten Schätzwerte auf die unter Schritt 5a+b identifizierten Patientinnen an, ergibt sich für die Zweitlinien-Therapie Patientinnen im prä-/perimenopausalen Status eine Unter- bzw. Obergrenze von 393-2.228 Patientinnen.

Der gleichen Systematik folgend ergibt sich danach für Patientinnen mit einer endokrinen Zweitlinien-Therapie im postmenopausalen Status eine Unter- bzw. Obergrenze von 2.372-13.461.

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

Analog Schritt 6 erfolgt die auf Grundlage der in Schritt 9 ermittelten Zahlen die Ableitung der Patientenzahl, die in der Zweitlinien-Therapie für eine Therapie mit Aromatasehemmern in Frage kommen. Angaben dazu werden dem deutschen PRAEGNANT-Register entnommen [102]. Der Anteil der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumoren, die in der Zweitlinie einen Aromatasehemmer erhalten haben, wird in dem Register mit 160 Patientinnen dokumentiert. Von diesen hatten jedoch 97 Patienten zuvor eine Chemotherapie erhalten und entsprechen damit nicht der zugelassenen Indikation von Abemaciclib. Daher werden diese Patienten nicht berücksichtigt. Damit verbleiben für die weitere Betrachtung 63 Patienten. Setzt man diese ins Verhältnis zu allen Patientinnen, die bereits in der Erstlinie eine endokrine Therapie erhalten haben (n=440), bekommt man demnach einen Anteil von 14,3% (=93/440). Eine Unterscheidung in den Menopausenstatus erfolgt im PRAEGNANT-Register diesbezüglich nicht. Weitergehende Literatur, die an dieser Stelle den Grad der Unsicherheit reduzieren könnte, konnte nicht identifiziert werden. Daher wird dieser Anteil bei der weiteren Berechnung undifferenziert sowohl für die prä-/peri – als auch die postmenopausalen Patientinnen berücksichtigt.

Unter Berücksichtigung der hier dokumentierten und berichteten Anteile ergibt sich daher für Patientinnen mit einer Aromatasehemmer-Therapie in der Zweitlinie im prä-/perimenopausalen Status die Unter- bzw. Obergrenze von 56-319 Patientinnen und für Patientinnen mit postmenopausalem Status mit einer Zweitlinien-Therapie mit Aromatasehemmern von 339-1.925 Patientinnen.

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

Zur Ableitung der Patientinnen, die in der Zweitlinien-Therapie mit Fulvestrant versorgt werden können, liegen sowohl Angaben aus dem deutschen PRAEGNANT-Register [102] als auch aus dem TMK-Register [65] vor. Innerhalb des PRAEGNANT-Registers wird ohne eine weitere Differenzierung des Menopausenstatus ein Anteil von 25,7% der Patientinnen ausgewiesen, die Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie erhalten haben. Dieser Anteil bildet für die weitere Betrachtung die Obergrenze der weiteren Berechnung ab.

Die Untergrenze wird aus dem TMK-Register [65] ermittelt, das in der Abbildung 4E für den gesamten Auswertungszeitraum bei 250 Patientinnen auf einen Mittelwert von 19% kommt, die Fulvestrant als Zweitlinien-Therapie erhalten haben. Dieser Mittelwert berechnet sich aus den Angaben für die Zeiträume 2007-2011 von ca. 23% und für den Zeitraum 2012-2015 von ca. 15%.

Eine Unterscheidung nach Menopausenstatus erfolgt auch in dem TMK-Register nicht. Weitergehende Literatur, die an dieser Stelle den Grad der Unsicherheit reduzieren könnte, konnte nicht identifiziert werden. Daher wird dieser Anteil bei der weiteren Berechnung undifferenziert sowohl für die prä-/peri – als auch die postmenopausalen Patientinnen angenommen und berücksichtigt.

Unter Verwendung der hier dokumentierten und berichteten Anteile ergeben sich daher eine Spanne für Patientinnen mit Fulvestrant in der Zweitlinien-Therapie im prä-/perimenopausalen Status von 75-573. Dazu werden die hier ermittelten Anteile auf die in Schritt 9 bestimmten Patientenzahlen angewendet.

Unter Anwendung der gleichen Herangehensweise für den postmenopausalen Status mit einer Zweitlinien-Therapie mit Fulvestrant ergibt sich eine Unter- bzw. Obergrenze von 451-3.459 Patientinnen.

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

Zur Bestimmung der Anzahl dieser Patientinnen für den deutschen Versorgungskontext werden die Auswertungen des TMK-Register herangezogen [65], in denen der Typ der Metastasierung zum Start der Erstlinien-Therapie differenziert (viszeral/nicht-viszeral) dargestellt wird. Dabei wird zudem unterschieden, ob es sich um Patientinnen handelt, die zuvor eine endokrine Therapie oder eine Chemotherapie erhalten haben.

Die Tabelle 3-5 beschreibt den Anteil der Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben und entsprechend viszerale Metastasen aufweisen. Der Anteil der Patientinnen liegt gemäß den Ergebnissen des TMK-Registers [65] bei 43,8%, die in der Folge auf die Zahl der Patientinnen, die unter Schritt 11b ermittelt wurden, angewendet werden. Die Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit Fulvestrant in einer Zweitlinien Therapie und viszeraler Metastasierung liegt demnach innerhalb einer Spanne von 197–1.515 Patientinnen. Wie bereits oben beschrieben lassen sich weitere Arten der Erkrankung (Knochenmetastasen und andere) nicht eindeutig

differenzieren und werden daher nicht näher betrachtet. Analog Schritt 8 und unter Verwendung der ermittelten Patientenzahlen aus Schritt 11b ergibt sich eine Spanne von 197–1.515 Patientinnen für diese Gruppe.

Das vorliegende Modul 3B bezieht sich auf AWG B und damit auf die Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie (die noch keine Behandlung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben) oder nach vorheriger endokriner Therapie.

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

- A1 für den postmenopausalen Status: 727-5.646 Patientinnen
- A2 für den prä-/perimenopausalen Status: 120-934 Patientinnen

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

- B1 für den postmenopausalen Status: 451-3.459 Patientinnen
- B2 für den prä-/perimenopausalen Status 75-573 Patientinnen

Für die postmenopausale Patientenpopulation mit viszeraler Metastasierung ergibt sich für die Erstlinien-Therapie eine Spanne von 318-2.473, für die Zweitlinie von 197-1.515 und für beide Therapielinien zusammen von 515-3.988 Patientinnen.

Gemäß des GKV-Spitzenverbandes waren im Jahr 2018 88,09% [159] der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert (Stand September 2019).

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

- A1 für den postmenopausalen Status: 640-4.974 Patientinnen
- A2 für den prä-/perimenopausalen Status: 106-823 Patientinnen

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

- B1 für den postmenopausalen Status: 397-3.047 Patientinnen
- B2 für den prä-/perimenopausalen Status 66-505 Patientinnen

Die zuvor dargestellten Patientenzahlen stammen aus der ersten Einreichung zu Abemaciclib und spiegeln die Versorgungssituation auf Basis der öffentlich verfügbaren Evidenz aus

Literatur und Registerdaten wider. Der G-BA hat in seinem Beschluss zum ersten Verfahren von Abemaciclib sowie in den übrigen bereits bewerteten Verfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren jedoch die Patientenpopulation wie folgt festgelegt [160]:

Gesamtpopulation laut AWG:

14.560 bis 70.550 Patientinnen

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

ca. 7.180 – 34.790 Patientinnen

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

ca. 1.190 – 5.760 Patientinnen

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

ca. 5.310 – 25.740 Patientinnen

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

ca. 880 – 4.260 Patientinnen

Lilly hält die eigenen hier nochmals dargestellten Patientenzahlen sowie deren Herleitung auf Basis der öffentlich verfügbaren Quellen für realistisch und versorgungsrelevant. Aktuelle Versorgungsanteile von Abemaciclib bestätigen ebenfalls die hergeleitete Patientenpopulation. Basierend auf den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren der CDK4/6-Inhibitoren, schätzt der G-BA die Patientenpopulation allerdings höher ein. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird in der Folge anhand der vom G-BA festgelegten Patientenzahlen vorgenommen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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 Fulvestrant als initiale endokrine Therapie	Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Nicht nachgewiesen	1.190 -5.760
	Postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Beträchtlich	7.180 – 34.790
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit vorangegangener endokriner Therapie	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Beträchtlich	880 – 4.260
	Postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Beträchtlich	5.310 – 25.740
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die zuvor ausführlich dargestellten Patientenzahlen stammen aus dem ersten Nutzendossier zu Abemaciclib und spiegeln die Versorgungssituation auf Basis der öffentlich verfügbaren Evidenz aus Literatur und Registerdaten wider [161]. Da der G-BA in seinem Beschluss zum ersten Verfahren von Abemaciclib jedoch die Patientenpopulation davon abweichend festgelegt hat [160], wird in der Folge auf dieser Grundlage die Patientenzahl mit therapeutischem Zusatznutzen definiert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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.

Das Krankheitsbild und aktuelle Therapiestandards bzw. Informationen zum therapeutischen Bedarf wurden gemäß der zitierten Publikationen bzw. der betreffenden aktuellen relevanten Leitlinien [4; 7; 109; 115] beschrieben. Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für Brustkrebs in Deutschland und der Zielpopulation wurden die aktuellsten verfügbaren Angaben des RKI [2], verschiedene Krebsregisterdaten bzw. Publikationen (TMK, PRAEGNANT) [65; 102] sowie die Angaben der Nutzendossiers bzw. -bewertungen bzw. die entsprechenden G-BA-Beschlüsse von Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib herangezogen [104; 105; 160; 162]. Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Kennzahlen des GKV-Spitzenverbandes verwendet [159].

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. 2020. Fachinformation Verzenios[®] 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar
2. Robert Koch-Institut 2017. *Krebs in Deutschland 2013/2014; 11. Ausgabe. Kapitel 3.14 Brustdrüse - ICD-10 C50.* [Online]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c50_brust.pdf;jsessionid=A0F4E0B5D0665C8053B747C589AE314C.1_cid390?_blob=publicationFile.
3. Deutsches Krebsforschungszentrum 2016. *Brustkrebs* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/brustkrebs/was-ist-brustkrebs.php>.
4. Wörmann, B., Aebi, S., Balic, M., Decker, T., Fehm, T., Greil, R., Harbeck, N., Krug, B., Overkamp, F., Rick, O., Wenz, F. & Lüftner, D. 2018. *Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und*

- Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2018* [Online]. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.
5. American Cancer Society 2017. *Types of Breast Cancer* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>.
 6. International Agency for Research on Cancer 2019. *GLOBOCAN 2018: Cancer fact sheets: Breast Cancer*. [Online]. Verfügbar unter: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
 7. Leitlinienprogramm Onkologie 2019. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.2 - August 2019, AWMF Registernummer: 032-045OL* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
 8. Nik-Zainal, S., Davies, H., Staaf, J., Ramakrishna, M., Glodzik, D., Zou, X., Martincorena, I., Alexandrov, L. B., Martin, S., Wedge, D. C., Van Loo, P., Ju, Y. S., Smid, M., Brinkman, A. B., Morganella, S., Aure, M. R., Lingjaerde, O. C., Langerod, A., Ringner, M., Ahn, S. M., Boyault, S., Brock, J. E., Broeks, A., Butler, A., Desmedt, C., Dirix, L., Dronov, S., Fatima, A., Foekens, J. A., Gerstung, M., Hooijer, G. K., Jang, S. J., Jones, D. R., Kim, H. Y., King, T. A., Krishnamurthy, S., Lee, H. J., Lee, J. Y., Li, Y., McLaren, S., Menzies, A., Mustonen, V., O'Meara, S., Pauporte, I., Pivot, X., Purdie, C. A., Raine, K., Ramakrishnan, K., Rodriguez-Gonzalez, F. G., Romieu, G., Sieuwerts, A. M., Simpson, P. T., Shepherd, R., Stebbings, L., Stefansson, O. A., Teague, J., Tommasi, S., Treilleux, I., Van den Eynden, G. G., Vermeulen, P., Vincent-Salomon, A., Yates, L., Caldas, C., van't Veer, L., Tutt, A., Knappskog, S., Tan, B. K., Jonkers, J., Borg, A., Ueno, N. T., Sotiriou, C., Viari, A., Futreal, P. A., Campbell, P. J., Span, P. N., Van Laere, S., Lakhani, S. R., Eyfjord, J. E., Thompson, A. M., Birney, E., Stunnenberg, H. G., van de Vijver, M. J., Martens, J. W., Borresen-Dale, A. L., Richardson, A. L., Kong, G., Thomas, G. & Stratton, M. R. 2016. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 534, 47-54.
 9. National Comprehensive Cancer Network 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2018 - Mar 20*. [Online].
 10. Torres-Mejia, G., De Stavola, B., Allen, D. S., Perez-Gavilan, J. J., Ferreira, J. M., Fentiman, I. S. & Dos Santos Silva, I. 2005. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 1052-9.
 11. Boyd, N. F., Rommens, J. M., Vogt, K., Lee, V., Hopper, J. L., Yaffe, M. J. & Paterson, A. D. 2005. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*, 6, 798-808.

12. Boice, J. D., Jr., Preston, D., Davis, F. G. & Monson, R. R. 1991. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res*, 125, 214-22.
13. Clemons, M., Loijens, L. & Goss, P. 2000. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev*, 26, 291-302.
14. Hankey, B. F., Curtis, R. E., Naughton, M. D., Boice, J. D., Jr. & Flannery, J. T. 1983. 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*, 70, 797-804.
15. American Cancer Society 2017. *Breast Cancer Risk and Prevention* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>.
16. Trichopoulos, D., MacMahon, B. & Cole, P. 1972. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 48, 605-13.
17. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., Ockene, J. & Writing Group for the Women's Health Initiative, I. 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288, 321-33.
18. Chlebowski, R. T., Anderson, G. L., Gass, M., Lane, D. S., Aragaki, A. K., Kuller, L. H., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Ockene, J., Sarto, G. E., Johnson, K. C., Wactawski-Wende, J., Ravdin, P. M., Schenken, R., Hendrix, S. L., Rajkovic, A., Rohan, T. E., Yasmeeen, S., Prentice, R. L. & Investigators, W. H. I. 2010. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 304, 1684-92.
19. Chlebowski, R. T., Hendrix, S. L., Langer, R. D., Stefanick, M. L., Gass, M., Lane, D., Rodabough, R. J., Gilligan, M. A., Cyr, M. G., Thomson, C. A., Khandekar, J., Petrovitch, H., McTiernan, A. & Investigators, W. H. I. 2003. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*, 289, 3243-53.
20. Chlebowski, R. T., Manson, J. E., Anderson, G. L., Cauley, J. A., Aragaki, A. K., Stefanick, M. L., Lane, D. S., Johnson, K. C., Wactawski-Wende, J., Chen, C., Qi, L., Yasmeeen, S., Newcomb, P. A. & Prentice, R. L. 2013. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst*, 105, 526-35.
21. Wolin, K. Y., Carson, K. & Colditz, G. A. 2010. Obesity and cancer. *The oncologist*, 15, 556-65.

22. Morimoto, L. M., White, E., Chen, Z., Chlebowski, R. T., Hays, J., Kuller, L., Lopez, A. M., Manson, J., Margolis, K. L., Muti, P. C., Stefanick, M. L. & McTiernan, A. 2002. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*, 13, 741-51.
23. McCormack, V. A. & dos Santos Silva, I. 2006. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15, 1159-69.
24. Brinton, L. A., Schairer, C., Hoover, R. N. & Fraumeni, J. F., Jr. 1988. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest*, 6, 245-54.
25. Collaborators 1996. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception*, 54, 1S-106S.
26. Marchbanks, P. A., McDonald, J. A., Wilson, H. G., Folger, S. G., Mandel, M. G., Daling, J. R., Bernstein, L., Malone, K. E., Ursin, G., Strom, B. L., Norman, S. A., Wingo, P. A., Burkman, R. T., Berlin, J. A., Simon, M. S., Spirtas, R. & Weiss, L. K. 2002. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 346, 2025-32.
27. Strom, B. L., Berlin, J. A., Weber, A. L., Norman, S. A., Bernstein, L., Burkman, R. T., Daling, J. R., Deapen, D., Folger, S. G., Malone, K. E., Marchbanks, P. A., Simon, M. S., Ursin, G., Weiss, L. K. & Spirtas, R. 2004. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*, 69, 353-60.
28. Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group, Key, T., Appleby, P., Barnes, I. & Reeves, G. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 94, 606-16.
29. Kampert, J. B., Whittemore, A. S. & Paffenbarger, R. S., Jr. 1988. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 128, 962-79.
30. Pike, M. C., Krailo, M. D., Henderson, B. E., Casagrande, J. T. & Hoel, D. G. 1983. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature*, 303, 767-70.
31. Greenberg, E. R., Barnes, A. B., Resseguie, L., Barrett, J. A., Burnside, S., Lanza, L. L., Neff, R. K., Stevens, M., Young, R. H. & Colton, T. 1984. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med*, 311, 1393-8.
32. Palmer, J. R., Hatch, E. E., Rosenberg, C. L., Hartge, P., Kaufman, R. H., Titus-Ernstoff, L., Noller, K. L., Herbst, A. L., Rao, R. S., Troisi, R., Colton, T. & Hoover, R. N. 2002. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control*, 13, 753-8.

33. Colditz, G. A., Kaphingst, K. A., Hankinson, S. E. & Rosner, B. 2012. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*, 133, 1097-104.
34. Michailidou, K., Lindstrom, S., Dennis, J., Beesley, J., Hui, S., Kar, S., Lemacon, A., Soucy, P., Glubb, D., Rostamianfar, A., Bolla, M. K., Wang, Q., Tyrer, J., Dicks, E., Lee, A., Wang, Z., Allen, J., Keeman, R., Eilber, U., French, J. D., Qing Chen, X., Fachal, L., McCue, K., McCart Reed, A. E., Ghoussaini, M., Carroll, J. S., Jiang, X., Finucane, H., Adams, M., Adank, M. A., Ahsan, H., Aittomaki, K., Anton-Culver, H., Antonenkova, N. N., Arndt, V., Aronson, K. J., Arun, B., Auer, P. L., Bacot, F., Barrdahl, M., Baynes, C., Beckmann, M. W., Behrens, S., Benitez, J., Bermisheva, M., Bernstein, L., Blomqvist, C., Bogdanova, N. V., Bojesen, S. E., Bonanni, B., Borresen-Dale, A. L., Brand, J. S., Brauch, H., Brennan, P., Brenner, H., Brinton, L., Broberg, P., Brock, I. W., Broeks, A., Brooks-Wilson, A., Brucker, S. Y., Bruning, T., Burwinkel, B., Butterbach, K., Cai, Q., Cai, H., Caldes, T., Canzian, F., Carracedo, A., Carter, B. D., Castelao, J. E., Chan, T. L., David Cheng, T. Y., Seng Chia, K., Choi, J. Y., Christiansen, H., Clarke, C. L., Collaborators, N., Collee, M., Conroy, D. M., Cordina-Duverger, E., Cornelissen, S., Cox, D. G., Cox, A., Cross, S. S., Cunningham, J. M., Czene, K., Daly, M. B., Devilee, P., Doheny, K. F., Dork, T., Dos-Santos-Silva, I., Dumont, M., Durcan, L., Dwek, M., Eccles, D. M., Ekici, A. B., Eliassen, A. H., Ellberg, C., Elvira, M., *et al.* 2017. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature*, 551, 92-4.
35. Colditz, G. A., Rosner, B. A. & Speizer, F. E. 1996. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst*, 88, 365-71.
36. Goldacre, M. J., Abisgold, J. D., Yeates, D. G. & Vessey, M. P. 2010. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health (Oxf)*, 32, 565-71.
37. Worsham, M. J., Raju, U., Lu, M., Kapke, A., Botttrel, A., Cheng, J., Shah, V., Savera, A. & Wolman, S. R. 2009. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat*, 118, 1-7.
38. Kotsopoulos, J., Chen, W. Y., Gates, M. A., Tworoger, S. S., Hankinson, S. E. & Rosner, B. A. 2010. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res*, 12, R106.
39. Andrieu, N., Easton, D. F., Chang-Claude, J., Rookus, M. A., Brohet, R., Cardis, E., Antoniou, A. C., Wagner, T., Simard, J., Evans, G., Peock, S., Fricker, J. P., Nogues, C., Van't Veer, L., Van Leeuwen, F. E. & Goldgar, D. E. 2006. 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*, 24, 3361-6.
40. Bhatia, S., Robison, L. L., Oberlin, O., Greenberg, M., Bunin, G., Fossati-Bellani, F. & Meadows, A. T. 1996. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 334, 745-51.

41. Centers for Disease Control and Prevention 2017. *Rate of New Cancers* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/cancer/breast/statistics/race.htm>.
42. Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E. E., Heath, C. W., Jr., Coates, R. J., Liff, J. M., Talamini, R., Chantarakul, N., Koetsawang, S., Rachawat, D., Morabia, A., Schuman, L., Stewart, W., Szklo, M., Bain, C., Schofield, F., Siskind, V., Band, P., Coldman, A. J., Gallagher, R. P., Hislop, T. G., Yang, P., Kolonel, L. M., Nomura, A. M., Hu, J., Johnson, K. C., Mao, Y., De Sanjose, S., Lee, N., Marchbanks, P., Ory, H. W., Peterson, H. B., Wilson, H. G., Wingo, P. A., Ebeling, K., Kunde, D., Nishan, P., Hopper, J. L., Colditz, G., Gajalanski, V., Martin, N., Pardthaisong, T., Silpisornkosol, S., Theetranont, C., Boosiri, B., Chutivongse, S., Jimakorn, P., Virutamasen, P., Wongsrichanalai, C., Ewertz, M., Adami, H. O., Bergkvist, L., Magnusson, C., Persson, I., Chang-Claude, J., Paul, C., Skegg, D. C., Spears, G. F., Boyle, P., Evstifeeva, T., Daling, J. R., Hutchinson, W. B., Malone, K., Noonan, E. A., Stanford, J. L., Thomas, D. B., Weiss, N. S., White, E., Andrieu, N., Bremond, A., Clavel, F., Gairard, B., Lansac, J., Piana, L., Renaud, R., Izquierdo, A., Viladiu, P., Cuevas, H. R., Ontiveros, P., Palet, A., Salazar, S. B., Aristizabel, N., Cuadros, A., Tryggvadottir, L., Tulinius, H., Bachelot, A., Le, M. G., Peto, J., Franceschi, S., Lubin, F., Modan, B., Ron, E., Wax, Y., Friedman, G. D., Hiatt, R. A., Levi, F., Bishop, T., Kosmelj, K., *et al.* 2002. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British journal of cancer*, 87, 1234-45.
43. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast, C. 2002. 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*, 360, 187-95.
44. Bernstein, L., Henderson, B. E., Hanisch, R., Sullivan-Halley, J. & Ross, R. K. 1994. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*, 86, 1403-8.
45. Thune, I., Brenn, T., Lund, E. & Gaard, M. 1997. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 336, 1269-75.
46. Adams-Campbell, L. L., Rosenberg, L., Rao, R. S. & Palmer, J. R. 2001. Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc*, 93, 267-75.
47. National Cancer Institute 2018. *Breast Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>.
48. Cardoso, F., Harbeck, N., Fallowfield, L., Kyriakides, S., Senkus, E. & Group, E. G. W. 2012. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 23 Suppl 7, vii11-9.

49. Hammond, M. E., Hayes, D. F., Wolff, A. C., Mangu, P. B. & Temin, S. 2010. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*, 6, 195-7.
50. Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., Allred, D. C., Bartlett, J. M., Bilous, M., Fitzgibbons, P., Hanna, W., Jenkins, R. B., Mangu, P. B., Paik, S., Perez, E. A., Press, M. F., Spears, P. A., Vance, G. H., Viale, G., Hayes, D. F., American Society of Clinical, O. & College of American, P. 2013. 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*, 31, 3997-4013.
51. DeKoven, M., Bonthapally, V., Jiao, X., Ganguli, A., Pathak, P., Lee, W. C. & Ray, S. 2012. 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*, 1, 453-63.
52. Lobbezoo, D. J., van Kampen, R. J., Voogd, A. C., Dercksen, M. W., van den Berkmoortel, F., Smilde, T. J., van de Wouw, A. J., Peters, F. P., van Riel, J. M., Peters, N. A., de Boer, M., Borm, G. F. & Tjan-Heijnen, V. C. 2013. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat*, 141, 507-14.
53. Peart, O. 2017. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol*, 88, 519M-39M.
54. Breast Cancer Now 2015. *What is secondary breast cancer?* [Online]. Verfügbar unter: <http://breastcancer.org/about-breast-cancer/secondary-breast-cancer/about-secondary-breast-cancer/what-is-secondary-breast-cancer>.
55. O'Shaughnessy, J. 2005. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *The oncologist*, 10 Suppl 3, 20-9.
56. Komen, S. G. 2018. *Treatment of Metastatic Breast Cancer* [Online]. Verfügbar unter: <https://ww5.komen.org/BreastCancer/RecommendedTreatmentsforMetastaticBreastCancer.html>.
57. Weigelt, B., Peterse, J. L. & van 't Veer, L. J. 2005. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*, 5, 591-602.
58. Bonastre, J., Jan, P., Barthe, Y. & Koscielny, S. 2012. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast*, 21, 384-8.
59. Montero, A. J., Eapen, S., Gorin, B. & Adler, P. 2012. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat*, 134, 815-22.
60. Cardoso, F., Costa, A., Senkus, E., Aapro, M., Andre, F., Barrios, C. H., Bergh, J., Bhattacharyya, G., Biganzoli, L., Cardoso, M. J., Carey, L., Corneliussen-James, D.,

- Curigliano, G., Dieras, V., El Saghir, N., Eniu, A., Fallowfield, L., Fenech, D., Francis, P., Gelmon, K., Gennari, A., Harbeck, N., Hudis, C., Kaufman, B., Krop, I., Mayer, M., Meijer, H., Mertz, S., Ohno, S., Pagani, O., Papadopoulos, E., Peccatori, F., Penault-Llorca, F., Piccart, M. J., Pierga, J. Y., Rugo, H., Shockney, L., Sledge, G., Swain, S., Thomssen, C., Tutt, A., Vorobiof, D., Xu, B., Norton, L. & Winer, E. 2017. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 28, 16-33.
61. Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E. M., Conte, P., Lu, Y., Barriga, S., Hurt, K., Frenzel, M., Johnston, S. & Llombart-Cussac, A. 2019. 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.*
62. Greenberg, P. A., Hortobagyi, G. N., Smith, T. L., Ziegler, L. D., Frye, D. K. & Buzdar, A. U. 1996. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 14, 2197-205.
63. van den Hurk, C. J., Eckel, R., van de Poll-Franse, L. V., Coebergh, J. W., Nortier, J. W., Holzel, D., Breed, W. P. & Engel, J. 2011. 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*, 128, 795-805.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA; hier: Wirkstoff Palbociclib*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-269/2017_04_11_Wortprotokoll_Palbociclib_D-264.pdf.
65. Fietz, T., Tesch, H., Rauh, J., Boller, E., Kruggel, L., Janicke, M., Marschner, N. & Group, T. M. K. 2017. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*, 34, 122-30.
66. Kurosky, S. K., Mitra, D., Zanotti, G. & Kaye, J. A. 2018. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Metastatic ER(+)/HER-2(-) Breast Cancer: A Multicountry Retrospective Medical Record Review. *Clinical breast cancer*, 18, e529-e38.
67. Sledge, G. W., Jr., Toi, M., Neven, P., Sohn, J., Inoue, K., Pivot, X., Burdaeva, O., Okera, M., Masuda, N., Kaufman, P. A., Koh, H., Grischke, E. M., Frenzel, M., Lin, Y., Barriga, S., Smith, I. C., Bourayou, N. & Llombart-Cussac, A. 2017. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*, 35, 2875-84.
68. Mosher, C. E., Johnson, C., Dickler, M., Norton, L., Massie, M. J. & DuHamel, K. 2013. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J*, 19, 285-92.

69. O'Shaughnessy, J. A. 2014. Effective management of quality of life in metastatic breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*, 12 Suppl 4, 10-2.
70. McClelland, S. I., Holland, K. J. & Griggs, J. J. 2015. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res*, 24, 2939-43.
71. Gupta, S., Zhang, J. & Jerusalem, G. 2014. 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*, 14, 929-40.
72. Cardoso, F., Costa, A., Norton, L., Senkus, E., Aapro, M., Andre, F., Barrios, C. H., Bergh, J., Biganzoli, L., Blackwell, K. L., Cardoso, M. J., Cufer, T., El Saghir, N., Fallowfield, L., Fenech, D., Francis, P., Gelmon, K., Giordano, S. H., Gligorov, J., Goldhirsch, A., Harbeck, N., Houssami, N., Hudis, C., Kaufman, B., Krop, I., Kyriakides, S., Lin, U. N., Mayer, M., Merjaver, S. D., Nordstrom, E. B., Pagani, O., Partridge, A., Penault-Llorca, F., Piccart, M. J., Rugo, H., Sledge, G., Thomssen, C., Van't Veer, L., Vorobiof, D., Vrieling, C., West, N., Xu, B. & Winer, E. 2014. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25, 1871-88.
73. Walker, M. S., Hasan, M., Yim, Y. M., Yu, E., Stepanski, E. J. & Schwartzberg, L. S. 2011. Retrospective study of the effect of disease progression on patient reported outcomes in HER-2 negative metastatic breast cancer patients. *Health Qual Life Outcomes*, 9, 46.
74. Barnes, A. J., Robert, N. & Bradley, C. J. 2014. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology*, 23, 158-64.
75. Yin, W., Horblyuk, R., Perkins, J. J., Sison, S., Smith, G., Thornton Snider, J., Wu, Y. & Philipson, T. J. 2015. Breast cancer progression and workplace productivity. *Journal of Clinical Oncology*, 33, 6586-.
76. Muller, V., Nabieva, N., Haberle, L., Taran, F. A., Hartkopf, A. D., Volz, B., Overkamp, F., Brandl, A. L., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Ettl, J., Lux, M. P., Luftner, D., Belleville, E., Fasching, P. A., Janni, W., Beckmann, M. W., Wimberger, P., Hielscher, C., Fehm, T. N., Brucker, S. Y., Wallwiener, D., Schneeweiss, A. & Wallwiener, M. 2018. Impact of disease progression on health-related quality of life in patients with metastatic breast cancer in the PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 37, 154-60.
77. Wood, R., Mitra, D., de Courcy, J. & Iyer, S. 2017. Patient-reported Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients With HR(+)/HER2(-) Advanced/Metastatic Breast Cancer. *Clin Ther*, 39, 1719-28.

78. Schell, N. & Wetzel, M. 2018. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie.
79. Anota, A., Barbieri, A., Savina, M., Pam, A., Gourgou-Bourgade, S., Bonnetain, F. & Bascoul-Mollevi, C. 2014. Comparison of three longitudinal analysis models for the health-related quality of life in oncology: a simulation study. *Health Qual Life Outcomes*, 12, 192.
80. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2019. *ICD-10-GM Version 2019*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-c50-c50.htm>.
81. Edge, S. B. & Compton, C. C. 2010. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 17, 1471-4.
82. Wittekind, C. 2017. *TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage*, Wiley VCH Verlag GmbH.
83. Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., Weaver, D. L., Winchester, D. J. & Hortobagyi, G. N. 2017. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*, 67, 290-303.
84. Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S. R., Palacios, J., Richardson, A. L., Schnitt, S. J., Schmitt, F. C., Tan, P. H., Tse, G. M., Badve, S. & Ellis, I. O. 2010. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*, 12, 207.
85. BreastCancer.org. 2017. *Cell Grade* [Online]. Verfügbar unter: http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/cell_grade.
86. American Cancer Society 2017. *Breast Cancer Grades* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>.
87. Abramson, V. G., Lehmann, B. D., Ballinger, T. J. & Pietenpol, J. A. 2015. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*, 121, 8-16.
88. Geiger, S., Cnossen, J. A., Horster, S., DiGioia, D., Heinemann, V. & Stemmler, H. J. 2011. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs*, 22, 933-9.
89. Vaz-Luis, I., Lin, N. U., Keating, N. L., Barry, W. T., Lii, H., Winer, E. P. & Freedman, R. A. 2015. Racial differences in outcomes for patients with metastatic breast cancer by disease subtype. *Breast Cancer Res Treat*, 151, 697-707.

90. Senkus, E., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rutgers, E., Zackrisson, S., Cardoso, F. & Committee, E. G. 2015. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 Suppl 5, v8-30.
91. Yadav, B. S., Sharma, S. C., Chanana, P. & Jhamb, S. 2014. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World J Clin Oncol*, 5, 125-33.
92. Mirzania, M. 2016. Approach to the Triple Negative Breast Cancer in New Drugs Area. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 10, 115-9.
93. Di Leo, A., Curigliano, G., Dieras, V., Malorni, L., Sotiriou, C., Swanton, C., Thompson, A., Tutt, A. & Piccart, M. 2015. New approaches for improving outcomes in breast cancer in Europe. *Breast*, 24, 321-30.
94. Allred, D. C., Carlson, R. W., Berry, D. A., Burstein, H. J., Edge, S. B., Goldstein, L. J., Gown, A., Hammond, M. E., Iglehart, J. D., Moench, S., Pierce, L. J., Ravdin, P., Schnitt, S. J. & Wolff, A. C. 2009. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw*, 7 Suppl 6, S1-S21; quiz S2-3.
95. Reinert, T. & Barrios, C. H. 2015. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol*, 7, 304-20.
96. Huang, H. J., Neven, P., Drijkoningen, M., Paridaens, R., Wildiers, H., Van Limbergen, E., Berteloot, P., Amant, F., Vergote, I. & Christiaens, M. R. 2005. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol*, 58, 611-6.
97. Goldhirsch, A., Glick, J. H., Gelber, R. D., Coates, A. S., Thurlimann, B., Senn, H. J. & Panel, m. 2005. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 16, 1569-83.
98. Zelnak, A. B. & Wisinski, K. B. 2015. Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: is there an optimal sequence of HER2-directed approaches? *Cancer*, 121, 17-24.
99. Slamon, D. J., Clark, G. M., Wong, S. G., Levin, W. J., Ullrich, A. & McGuire, W. L. 1987. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235, 177-82.
100. Blows, F. M., Driver, K. E., Schmidt, M. K., Broeks, A., van Leeuwen, F. E., Wesseling, J., Cheang, M. C., Gelmon, K., Nielsen, T. O., Blomqvist, C., Heikkila, P., Heikkinen, T., Nevanlinna, H., Akslen, L. A., Begin, L. R., Foulkes, W. D., Couch, F. J., Wang, X., Cafourek, V., Olson, J. E., Baglietto, L., Giles, G. G., Severi, G., McLean, C. A., Southey, M. C., Rakha, E., Green, A. R., Ellis, I. O., Sherman, M. E., Lissowska, J., Anderson, W. F., Cox, A., Cross, S. S., Reed, M. W., Provenzano, E., Dawson, S. J., Dunning, A. M., Humphreys, M., Easton, D. F., Garcia-Closas, M., Caldas, C., Pharoah,

- P. D. & Huntsman, D. 2010. 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*, 7, e1000279.
101. Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C., Voduc, D., Speers, C. H., Nielsen, T. O. & Gelmon, K. 2010. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 28, 3271-7.
102. Hartkopf, A. D., Huober, J., Volz, B., Nabieva, N., Taran, F. A., Schwitulla, J., Overkamp, F., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Haberle, L., Ettl, J., Lux, M. P., Luftner, D., Wallwiener, M., Muller, V., Beckmann, M. W., Belleville, E., Wimberger, P., Hielscher, C., Geberth, M., Fersis, N., Abenhardt, W., Kurbacher, C., Wuerstlein, R., Thomssen, C., Untch, M., Fasching, P. A., Janni, W., Fehm, T. N., Wallwiener, D., Brucker, S. Y. & Schneeweiss, A. 2018. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 37, 42-51.
103. Pfizer Pharma GmbH 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3B* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1743/2016-11-22_Palbociclib_Modul3B.pdf.
104. Pfizer Pharma GmbH 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3A* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1742/2016-11-22_Palbociclib_Modul3A.pdf.
105. Novartis Pharma GmbH 2017. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 3A*.
106. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. *Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 567*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf.
107. Broom, R. J., Tang, P. A., Simmons, C., Bordeleau, L., Mulligan, A. M., O'Malley, F. P., Miller, N., Andrulis, I. L., Brenner, D. M. & Clemons, M. J. 2009. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. *Anticancer Res*, 29, 1557-62.
108. Macfarlane, R., Seal, M., Speers, C., Woods, R., Masoudi, H., Aparicio, S. & Chia, S. K. 2012. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. *The oncologist*, 17, 172-8.
109. Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M., Andre, F., Harbeck, N., Aguilar Lopez, B., Barrios, C. H., Bergh, J., Biganzoli, L., Boers-Doets, C. B., Cardoso, M. J., Carey, L. A., Cortes, J., Curigliano, G., Dieras, V., El Saghir, N. S., Eniu, A., Fallowfield, L., Francis, P. A., Gelmon, K., Johnston, S. R. D., Kaufman, B., Koppikar, S., Krop, I. E., Mayer, M., Nakigudde, G., Offersen, B. V., Ohno, S., Pagani, O., Paluch-Shimon, S., Penault-Llorca, F., Prat, A., Rugo, H. S., Sledge, G. W., Spence, D., Thomssen, C., Vorobiof, D. A., Xu, B., Norton, L. & Winer, E. P. 2018. 4th ESO-

- ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) dagger. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29, 1634-57.
110. Cristofanilli, M., Turner, N. C., Bondarenko, I., Ro, J., Im, S.-A., Masuda, N., Colleoni, M., DeMichele, A., Loi, S., Verma, S., Iwata, H., Harbeck, N., Zhang, K., Theall, K. P., Jiang, Y., Bartlett, C. H., Koehler, M. & Slamon, D. 2016. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 17, 425-39.
111. Finn, R. S., Martin, M., Rugo, H. S., Jones, S., Im, S. A., Gelmon, K., Harbeck, N., Lipatov, O. N., Walshe, J. M., Moulder, S., Gauthier, E., Lu, D. R., Randolph, S., Dieras, V. & Slamon, D. J. 2016. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 375, 1925-36.
112. Hortobagyi, G. N., Stemmer, S. M., Burris, H. A., Yap, Y. S., Sonke, G. S., Paluch-Shimon, S., Campone, M., Blackwell, K. L., Andre, F., Winer, E. P., Janni, W., Verma, S., Conte, P., Arteaga, C. L., Cameron, D. A., Petrakova, K., Hart, L. L., Villanueva, C., Chan, A., Jakobsen, E., Nusch, A., Burdaeva, O., Grischke, E. M., Alba, E., Wist, E., Marschner, N., Favret, A. M., Yardley, D., Bachelot, T., Tseng, L. M., Blau, S., Xuan, F., Souami, F., Miller, M., Germa, C., Hirawat, S. & O'Shaughnessy, J. 2016. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*, 375, 1738-48.
113. Im, S. A., Lu, Y. S., Bardia, A., Harbeck, N., Colleoni, M., Franke, F., Chow, L., Sohn, J., Lee, K. S., Campos-Gomez, S., Villanueva-Vazquez, R., Jung, K. H., Chakravartty, A., Hughes, G., Gounaris, I., Rodriguez-Lorenc, K., Taran, T., Hurvitz, S. & Tripathy, D. 2019. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med*, 381, 307-16.
114. Slamon, D. J., Neven, P., Chia, S., Fasching, P. A., De Laurentiis, M., Im, S. A., Petrakova, K., Bianchi, G. V., Esteva, F. J., Martin, M., Nusch, A., Sonke, G. S., De la Cruz-Merino, L., Beck, J. T., Pivot, X., Sondhi, M., Wang, Y., Chakravartty, A., Rodriguez-Lorenc, K. & Jerusalem, G. 2019. LBA7_PRO overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). *Annals of Oncology*, 30.
115. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) 2019. *Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1* [Online]. Verfügbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/2019/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf.
116. National Comprehensive Cancer Network 2019. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2019 - Sep 6.* [Online].

117. Bonneterre, J., Thurlimann, B., Robertson, J. F., Krzakowski, M., Mauriac, L., Koralewski, P., Vergote, I., Webster, A., Steinberg, M. & von Euler, M. 2000. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*, 18, 3748-57.
118. Nabholz, J. M., Buzdar, A., Pollak, M., Harwin, W., Burton, G., Mangalik, A., Steinberg, M., Webster, A. & von Euler, M. 2000. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*, 18, 3758-67.
119. Mouridsen, H., Gershanovich, M., Sun, Y., Perez-Carrion, R., Boni, C., Monnier, A., Apffelstaedt, J., Smith, R., Sleeboom, H. P., Jaenicke, F., Pluzanska, A., Dank, M., Becquart, D., Bapsy, P. P., Salminen, E., Snyder, R., Chaudri-Ross, H., Lang, R., Wyld, P. & Bhatnagar, A. 2003. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 21, 2101-9.
120. Paridaens, R., Dirix, L., Lohrisch, C., Beex, L., Nooij, M., Cameron, D., Biganzoli, L., Cufer, T., Duchateau, L., Hamilton, A., Lobelle, J. P., Piccart, M., European Organization for the, R. & Treatment of Cancer - Investigational Drug Branch for Breast, C. 2003. Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 14, 1391-8.
121. Normanno, N., Di Maio, M., De Maio, E., De Luca, A., de Matteis, A., Giordano, A., Perrone, F. & Group, N. C.-N. B. C. 2005. Mechanisms of endocrine resistance and novel therapeutic strategies in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 12, 721-47.
122. Pink, J. J., Bilimoria, M. M., Assikis, J. & Jordan, V. C. 1996. Irreversible loss of the oestrogen receptor in T47D breast cancer cells following prolonged oestrogen deprivation. *British journal of cancer*, 74, 1227-36.
123. Bedard, P. L., Freedman, O. C., Howell, A. & Clemons, M. 2008. Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Res Treat*, 108, 307-17.
124. Dean, J. L., Thangavel, C., McClendon, A. K., Reed, C. A. & Knudsen, E. S. 2010. Therapeutic CDK4/6 inhibition in breast cancer: key mechanisms of response and failure. *Oncogene*, 29, 4018-32.
125. Thangavel, C., Dean, J. L., Ertel, A., Knudsen, K. E., Aldaz, C. M., Witkiewicz, A. K., Clarke, R. & Knudsen, E. S. 2011. Therapeutically activating RB: reestablishing cell cycle control in endocrine therapy-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 18, 333-45.

126. Hamilton, E. & Infante, J. R. 2016. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*, 45, 129-38.
127. Dixon, J. M. 2014. Endocrine Resistance in Breast Cancer. *New Journal of Science*, 2014, 1-27.
128. Ziauddin, M. F., Hua, D. & Tang, S. C. 2014. Emerging strategies to overcome resistance to endocrine therapy for breast cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 33, 791-807.
129. Holleczeck, B., Arndt, V., Stegmaier, C. & Brenner, H. 2011. Trends in breast cancer survival in Germany from 1976 to 2008--a period analysis by age and stage. *Cancer Epidemiol*, 35, 399-406.
130. Ufen, M. P., Kohne, C. H., Wischneswky, M., Wolters, R., Novopashenny, I., Fischer, J., Constantinidou, M., Possinger, K. & Regierer, A. C. 2014. Metastatic breast cancer: are we treating the same patients as in the past? *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 25, 95-100.
131. Chalasani, P. 2017. Optimizing Quality of Life in Patients with Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Treatment Options and Considerations. *Oncology*, 93, 143-56.
132. Harb, W. A. 2015. Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. *Cancer Manag Res*, 7, 37-46.
133. Solomayer, E. F., Diel, I. J., Meyberg, G. C., Gollan, C. & Bastert, G. 2000. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Res Treat*, 59, 271-8.
134. Xiong, Z., Deng, G., Huang, X., Li, X., Xie, X., Wang, J., Shuang, Z. & Wang, X. 2018. Bone metastasis pattern in initial metastatic breast cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res*, 10, 287-95.
135. Schroder, J., Fietz, T., Kohler, A., Petersen, V., Tesch, H., Spring, L., Fleitz, A., Janicke, M., Marschner, N. & Group, T. M. K. 2017. Treatment and pattern of bone metastases in 1094 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German Tumour Registry Breast Cancer cohort study. *Eur J Cancer*, 79, 139-48.
136. Howell, A., Robertson, J. F. & Vergote, I. 2003. A review of the efficacy of anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer with visceral metastases. *Breast Cancer Res Treat*, 82, 215-22.
137. Giesinger, J. M., Wintner, L. M., Zabernigg, A., Gamper, E. M., Oberguggenberger, A. S., Sztankay, M. J., Kemmler, G. & Holzner, B. 2014. Assessing quality of life on the day of chemotherapy administration underestimates patients' true symptom burden. *BMC cancer*, 14, 758.
138. Prigerson, H. G., Bao, Y., Shah, M. A., Paulk, M. E., LeBlanc, T. W., Schneider, B. J., Garrido, M. M., Reid, M. C., Berlin, D. A., Adelson, K. B., Neugut, A. I. &

- Maciejewski, P. K. 2015. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol*, 1, 778-84.
139. Fresenius Kabi Deutschland GmbH 2016. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. November
140. onkovis GmbH 2014. Fachinformation Epirubicin onkovis 2 mg/ml Injektionslösung. Mai.
141. Teva GmbH 2016. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Mai
142. Lindberg, P., Koller, M., Steinger, B., Lorenz, W., Wyatt, J. C., Inwald, E. C. & Klinkhammer-Schalke, M. 2015. Breast cancer survivors' recollection of their illness and therapy seven years after enrolment into a randomised controlled clinical trial. *BMC cancer*, 15, 554.
143. Schneeweiss, A., Lux, M. P., Janni, W., Hartkopf, A. D., Nabieva, N., Taran, F. A., Overkamp, F., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Wockel, A., Ettl, J., Luftner, D., Wallwiener, M., Muller, V., Beckmann, M. W., Belleville, E., Wallwiener, D., Brucker, S. Y., Schutz, F., Fasching, P. A. & Fehm, T. N. 2018. Update Breast Cancer 2018 (Part 2) - Advanced Breast Cancer, Quality of Life and Prevention. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 78, 246-59.
144. Decker, T. 2019. Präsentation: OPAL -Erste Ergebnisse der sektorenübergreifenden Registerplattform.
145. Forsythe, A., Chandiwana, D., Barth, J., Thabane, M., Baeck, J., Shor, A. & Tremblay, G. 2017. 261PIs PFS a more relevant endpoint than OS in 1L HR+, HER2- MBC? A systematic literature review. *Annals of Oncology*, 28, mdx365.024-mdx365.024.
146. Novartis Europharm Limited 2019. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten. September
147. Pfizer Europe MA EEIG 2019. Fachinformation Ibrance® 75 mg / 100 mg / 125 mg Hartkapseln. November
148. Sammons, S. L., Topping, D. L. & Blackwell, K. L. 2017. HR+, HER2- Advanced Breast Cancer and CDK4/6 Inhibitors: Mode of Action, Clinical Activity, and Safety Profiles. *Curr Cancer Drug Targets*, 17, 637-49.
149. Patnaik, A., Rosen, L. S., Tolaney, S. M., Tolcher, A. W., Goldman, J. W., Gandhi, L., Papadopoulos, K. P., Beeram, M., Rasco, D. W., Hilton, J. F., Nasir, A., Beckmann, R. P., Schade, A. E., Fulford, A. D., Nguyen, T. S., Martinez, R., Kulanthaivel, P., Li, L. Q., Frenzel, M., Cronier, D. M., Chan, E. M., Flaherty, K. T., Wen, P. Y. & Shapiro, G. I. 2016. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discov*, 6, 740-53.

150. Dickler, M. N., Tolaney, S. M., Rugo, H. S., Cortes, J., Dieras, V., Patt, D., Wildiers, H., Hudis, C. A., O'Shaughnessy, J., Zamora, E., Yardley, D. A., Frenzel, M., Koustenis, A. & Baselga, J. 2017. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR(+)/HER2(-) Metastatic Breast Cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 23, 5218-24.
151. Raub, T. J., Wishart, G. N., Kulanthaivel, P., Staton, B. A., Ajamie, R. T., Sawada, G. A., Gelbert, L. M., Shannon, H. E., Sanchez-Martinez, C. & De Dios, A. 2015. Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. *Drug Metab Dispos*, 43, 1360-71.
152. Bachelot, T., Kabos, P., Yardley, D., Dieras, V., Costigan, T., Klise, S. & Awada, A. 2018. Abstract P1-17-03: Abemaciclib for the treatment of brain metastases secondary to hormone receptor positive breast cancer. *Cancer Research*, 78, P1-17-03-P1-17-03.
153. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-166. Abemaciclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 20. Dezember.
154. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. *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* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf.
155. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. *Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 491 (A16-74)*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf.
156. Marchetti, P., Maass, N., Gligorov, J., Berger, K., MacDougall, F., Montonen, J. & Lewis, J. 2017. Patient database analysis of fulvestrant 500 mg in the treatment of metastatic breast cancer: A European perspective. *Breast*, 32, 247-55.
157. Novartis Pharma GmbH 2017. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Oktober
158. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tabletten. August
159. GKV Spitzenverband 2019. *Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: September* [Online]. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2019_q2/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2019_300dpi_2019-09-04.pdf.
160. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über*

die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3768/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.

161. Lilly Deutschland GmbH 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Abemaciclib (Verzenios®). Modul 3B.
162. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. *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) [Online]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/394/#tab/beschluesse>.*

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: kontinuierlich 2x täglich je eine Filmtablette 150 mg	365	1
Anastrozol	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Oral: kontinuierlich, Tablette, tägliche Gabe, 1 mg	365	1
Fulvestrant	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	In Zyklen (intramuskulär (i.m.): zwei unmittelbar aufeinander folgende 5 mL-Injektionen (250 mg pro Gabe, 1-2 Minuten pro Injektion) Im ersten Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13	1
Letrozol		Oral: kontinuierlich 1x täglich je eine Filmtablette 2,5 mg	365	1
Tamoxifen		Oral: kontinuierlich 1x täglich eine Filmtablette 20 mg ¹	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)
Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Goserelin ²		subkutan (s.c.): kontinuierlich, Implantat 3,6 mg Goserelin alle 28 Tage	13	1
Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Leuprorelin ²		s.c. oder i.m.: kontinuierlich 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat 1x alle 3 Monate	4	1
Exemestan	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - mit vorangegangener endokriner Therapie	Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette, 25 mg	365	1
Everolimus		Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette, 10 mg	365	1
Megestrolacetat		Oral, kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette, 160 mg	365 Tage	1
Medroxyprogesteronacetat		Oral, kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette, 300 - 1000 mg	365 Tage	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>¹ Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation [1] ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam [1], was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.</p> <p>² Die GnRH-Analoga Goserelin [2] und Leuprorelin [3] werden prinzipiell bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; I.m.: intramuskulär; Mg: Milligramm; ML: Milliliter; S.c.: subkutan</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus

Abemaciclib

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

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

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

Anastrozol

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

Everolimus

Everolimus wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem NSAI gekommen ist. Everolimus wird täglich in einer Dosis von 10 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt. Everolimus wird laut FI in Kombination mit Exemestan gegeben [6].

Exemestan

Exemestan ist angezeigt für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung und wird täglich in einer Dosis von 25 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt [7].

Fulvestrant

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

Letrozol

Letrozol ist zugelassen zur Erstlinien-Therapie des hormonabhängigen fortgeschrittenen Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen bzw. im fortgeschrittenen Stadium nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung bei Frauen, die sich physiologisch oder nach einem künstlichen

Eingriff in der Postmenopause befinden und die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden. Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg). In der Therapie des fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs sollte die Behandlung so lange durchgeführt werden, bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird [9].

Megestrolacetat

Megestrolacetat wird zur palliativen Therapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenen Mammakarzinomen (nicht operable metastasierende bzw. rezidivierende Erkrankungen) bei Progression auf eine Aromatase-Inhibitoren-Therapie täglich in einer Dosis von 160 mg als Tablette eingenommen. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt [10].

Medroxyprogesteronacetat

Medroxyprogesteronacetat wird zur palliativen Behandlung hormonabhängiger, metastasierender Mammakarzinome eingesetzt. Im Vergleich zu einer anderen Indikation, der Hormonersatztherapie, ist die Dosis für die Indikation Mammakarzinom mit 300-1.000 mg pro Tag deutlich höher. Die Untergrenze ist laut FI 300 mg. Davon abweichend wird aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße hier 250 mg angesetzt. Die Therapie wird dabei bis zum Tumorprogress fortgesetzt [11].

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 [1]. Laut FI ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam [1], welches den Empfehlungen in der Leitlinie entspricht [12]. Aus diesem Grund wird in den Tabellen nur mit 20 mg kalkuliert. Die Therapie wird bis zu einem Tumorprogress fortgeführt.

GnRH-Analoga

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

Leuprorelin

Leuprorelin ist zugelassen zur Behandlung von Brustkrebs für prä- und perimenopausale Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Leuprorelin wird einmal dreimonatlich als 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 Milliliter (mL) Suspensionsmittel, subkutan (s.c.) oder intramuskulär (i.m.) appliziert [3].

Goserelin

Goserelin ist angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. Alle 28 Tage wird ein Implantat mit 3,6 mg Goserelin subkutan unter die Bauchhaut injiziert [2].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Anastrozol	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Fulvestrant		In Zyklen Im ersten Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	13 Tage
Letrozol		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Tamoxifen		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Ausschaltung der Ovarialfunktion Goserelin ¹		Kontinuierlich alle 28 Tage	13 Tage
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin ¹		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4 Tage
Everolimus	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder	Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Exemestan		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Megestrolacetat		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Medroxyprogesteronacetat		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	metastasiertem Brustkrebs: -mit vorangegangener endokriner Therapie		
<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>¹ Die GnRH-Analoga Goserelin und Leuprorelin werden bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; I.m.: intramuskulär; Mg: Milligramm; ML: Milliliter; S.c.: subkutan</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder	365 Tage	300 mg	109.500 mg = 109,5 g. (365 x 2 x 150 mg) (DDD: noch nicht vergeben)
Anastrozol		365 Tage	1 mg	365 mg (DDD: 1 mg), oral
Fulvestrant		13 Tage	500 mg	6.500 mg (DDD: 18 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Letrozol	metastasiertem Brustkrebs	365 Tage	2,5 mg	912,50 mg (DDD: 2,5 mg)
Tamoxifen		365 Tage	20 mg ¹	7.300 mg (DDD: 20 mg)
Ausschaltung der Ovarialfunktion Goserelin ²		13 Tage	3,6 mg	46,8 mg (DDD: 0,129 mg)
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin ²		4 Tage	11,25 mg	45,0 mg (DDD: 0,134 mg)
Everolimus	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - mit vorangegangener endokriner Therapie	365 Tage	10 mg	3.650 mg (DDD: 10 mg), oral
Exemestan		365 Tage	25 mg	9.125 mg (DDD: 25 mg), oral
Megestrolacetat		365 Tage	160 mg	58.400 mg (DDD: 160 mg) oral
Medroxyprogesteronacetat		365 Tage	250 – 1000 ³ mg	91.250 – 365.000 mg (DDD: nicht geführt), oral, parenteral
<p>¹ Tamoxifen kann bis zu einer Höchstdosis von 40 mg als Tablette eingenommen werden. Laut Fachinformation ist in der Regel eine Dosis von 20 mg ausreichend wirksam [1], was auch den Empfehlungen in den Leitlinien entspricht.</p> <p>² Die GnRH-Analoga Goserelin und Leuprorelin werden bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>³ Untergrenze laut FI: 300 mg, Abweichung von FI bei der Untergrenze aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße → hier 250 mg angesetzt. In Deutschland ist gemäß Lauer Taxe eine Dosierung mit Tabletten á 250 mg oder á 500 mg möglich.</p> <p>Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; HER2: HR: Hormonrezeptor; humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; Mg: Milligramm</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Kalkulation des Verbrauches

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

Die Angaben zu den Defined Daily Doses (DDD) für die benannten ZVT wurden aus der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für 2019 entnommen [13].

Jahresdurchschnittsverbrauch von Abemaciclib

Die empfohlene Dosierung von Abemaciclib beträgt 150 mg zweimal täglich in Kombination mit einer endokrinen Therapie. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität [4]. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 300 \text{ mg} = 109.500 \text{ mg} = 109,5 \text{ g}$.

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 $365 \times 1 \text{ mg} = 365 \text{ mg}$ (entspricht 365 DDD).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Everolimus

Patientinnen mit Mammakarzinomen in palliativer Indikation wird Everolimus 1 x täglich in einer Dosis von 10 mg gegeben [6]. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 10 \text{ mg} = 3.650 \text{ mg}$ (entspricht 365 DDD).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Exemestan

Patientinnen mit Mammakarzinomen in palliativer Indikation wird Exemestan 1 x täglich in einer Dosis von 25 mg gegeben [7]. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 25 \text{ mg} = 9.125 \text{ mg}$ (entspricht 365 DDD).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Fulvestrant

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg in Abständen von einem Monat, wobei zwei Wochen nach der Anfangsdosis eine zusätzliche 500 mg Dosis gegeben wird [8]. Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \times 500 \text{ mg} = 6.500 \text{ mg}$ (entspricht 361 DDD).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Letrozol

Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg) [9]. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 2,5 \text{ mg} = 912,50 \text{ mg}$ (entspricht 365 DDD).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Tamoxifen

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

Jahresdurchschnittsverbrauch von Goserelin

Goserelin wird alle 28 Tage als Implantat mit 3,6 mg subkutan unter die Bauchhaut injiziert [2]. Bei einer Therapiedauer von 13 Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $13 \times 3,6 \text{ mg} = 46,8 \text{ mg}$ (entspricht 363 DDD).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Leuprorelin

Leuprorelin wird einmal dreimonatlich mit 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 mL Suspensionsmittel, s.c. oder i.m. applizieren [3]. Bei einer Therapiedauer von vier Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von $4 \times 11,25 \text{ mg} = 45,0 \text{ mg}$ (entspricht 336 DDD).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Megestrolacetat

Megestrolacetat wird 1 x täglich in einer Dosis von 160 mg gegeben [10]. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 160 \text{ mg} = 58.400 \text{ mg}$ (entspricht 160 DDD).

Jahresdurchschnittsverbrauch von Medroxyprogesteronacetat

Medroxyprogesteronacetat wird täglich in einer Dosis von 250–1.000 mg gegeben. Die Untergrenze laut FI wird mit 300 mg angegeben [11]. Aus Gründen der Darreichungsform und Packungsgröße wird hier eine Untergrenze von 250 mg angesetzt. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich somit eine Jahresdosis von $365 \times 250 \text{ mg}$ bis $365 \times 1.000 \text{ mg} = 91.250$ bis 365.000 mg .

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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	2.461,63 € 150 mg, 56 Filmtabletten [14]	2.322,55 € [1,77 €; 137,31 €]
Anastrozol	89,00 € 1 mg, 120 Tabletten [15]	81,06 € [1,77 €; 6,17 €]
Everolimus	12.348,24 € 10 mg, 90 Tabletten [16]	11.744,81 € [1,77 €; 601,66 €]
Exemestan	150,23 € 25 mg, 120 Tabletten [17]	137,45 € [1,77 €; 11,01 €]
Fulvestrant	775,89 € 250 mg, 2 Fertigspritzen [18]	737,82 € [1,77 €; 36,30 €]
Goserelin	547,46 € 3,6 mg, 3 Fertigspritzen [19]	515,99 € [1,77 €; 29,70 €]
Letrozol	83,15 € 2,5 mg, 120 Tabletten [20]	75,67 € [1,77 €; 5,71 €]
Leuprorelin	948,89 € 11,25 mg, 2 Fertigspritzen [21]	879,51 € [1,77 €; 51,93 €]
Medroxyprogesteronacetat	350,68 € 500 mg, 100 Tabletten	330,10 € [1,77 €; 18,81 €]
Megestrolacetat	471,89 160 mg, 30 Tabletten	444,60 € [1,77 €; 25,52 €]
Tamoxifen	22,13 € 20 mg, 100 Tabletten [22]	19,48 € [1,77 €; 0,88 €]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Mg: Milligramm		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-10 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 15.11.2019 bzw. 15.02.2020 für Verzenios sowie die Angaben des G-BA zu den Kosten der ZVT in den Tragenden Gründen der Verfahren zu Palbociclib [23] und Ribociclib [24]. Den Kostenberechnungen wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Apothekenverkaufspreise bzw. im Falle der Aromatasehemmer die Festbeträge und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V zugrunde gelegt. Es wurde immer die jeweils kostengünstigste Packung gemäß Dosierung herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Behandlungsmodi und der jeweiligen FI der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten.

Wie bei anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu den beiden CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib [23] und Ribociclib [24] hat der G-BA die von den Herstellern ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Laborwerte) nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher wird an dieser Stelle und in den nachfolgenden Tabellen und Erläuterungen auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Behandlungsmodi und der jeweiligen FI der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden können.

Wie in anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Palbociclib und Ribociclib hat der G-BA die vom Hersteller ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher wird wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem

Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6) aus. 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 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): Postmenopausal, Initiale Therapie, Patientenpopulation A1:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Abemaciclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie	30.276,13 €	217.382.613,40 € - 1.053.306.562,70 €
Anastrozol		246,55 €	1.770.229,00 € - 8.577.474,50 €
Fulvestrant		9591,66 €	68.868.118,80 € - 333.693.851,40 €
Letrozol		230,17 €	1.652.620,60 € - 8.007.614,30 €
Tamoxifen		71,10 €	510.498,00 € - 2.473.569,00 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2, HR: Hormonrezeptor</p>			

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

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): Prä-/perimenopausal, Initiale Therapie, Patientenpopulation A2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Abemaciclib	Frauen mit HR-positivem, HER2negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie	30.276,13 €	36.028.594,70 € - 174.390.508,80 €
Goserelin		2.235,96 €	2.660.792,40 € - 12.879.129,60 €
Leuprorelin		1.798,38 €	2.140.072,20 € - 10.358.668,80 €
Tamoxifen		71,10 €	84.609,00 € - 409.536 €
Letrozol		230,17 €	273.902,30 € - 1.325.779,20 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): Postmenopausal, nach vorangegangener endokriner Therapie, Patientenpopulation B1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Abemaciclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	30.276,16 €	160.766.250,13 € - 779.307.586,20 €
Anastrozol		246,55 €	1.309.180,50 € - 6.346.197,00 €
Everolimus ¹		47.631,73 €	252.924.486,30 € - 1.226.040.730,20 €
Exemestan ²		418,08 €	2.220.004,80 € - 10.761.379,20 €
Fulvestrant		9.591,66 €	50.931.714,60 € - 246.889.328,40 €
Letrozol		230,17 €	1.222.202,70 € - 5.924.575,80 €
Tamoxifen		71,10 €	377.541,00 € - 1.830.114,00 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>¹ Zulassung in Kombination mit Exemestan zur Therapie von Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem NSAI gekommen ist [6]. Keine ZVT für initiale Therapie.</p> <p>² Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung [7]. Keine ZVT für initiale Therapie.</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor</p>			

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt): Prä-/perimenopausal, nach vorangegangener endokriner Therapie, Patientenpopulation B2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Abemaciclib	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	30.276,13€	26.642.994,40 € - 128.976.313,80 €
Goserelin		2.235,96 €	1.967.644,80 € - 9.525.189,60 €
Leuprorelin		1.798,38 €	1.582.574,40 € - 7.661.098,80 €
Medroxyprogesteronacetat		1.204,87 €	1.060.285,60 € - 5.132.746,20 €
Megestrolacetat		5.409,30 €	4.760.184,00 € - 23.043.618,00 €
Letrozol		230,17 €	202.549,60 – 980.524,20 €
Tamoxifen		71,10 €	62.658,00 € - 302.886,00 €
Exemestan		418,08 €	397.910,40 € - 1.781.020,80 €
Fulvestrant		9.591,66 €	8.440.660,80 € - 40.860.471,60 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor</p>			

Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-17 ergeben sich aus der Zusammenführung der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 wobei auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Kosten verzichtet wurde (vgl. die Ausführungen unter Abschnitt 3.3.4).

Gemäß der zugelassenen Indikation von Abemaciclib [4] und der AWG wurden die direkten Jahrestherapiekosten pro Patient und Jahr dargestellt sowie für die jeweiligen Patientenpopulationen nach Menopausenstatus (prä-/peri- bzw. postmenopausal) und Therapielinie unterteilt. Da eine exakte Bestimmung der Patienten nicht möglich ist, wurden grundsätzlich entsprechende Unter- und Obergrenzen ermittelt und ausgewiesen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

Die Kombinationstherapie von Abemaciclib mit Fulvestrant zeigt eine dem bisherigen Therapiestandard (endokrine Monotherapie) deutlich überlegene Wirksamkeit. Trotz des hohen therapeutischen Bedarfs und der deutlichen Überlegenheit der Kombinationstherapie kann derzeit jedoch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis anteilig darstellen wird. Ebenfalls nicht abschätzbar ist z. Z. die Entwicklung der zukünftigen Versorgungsanteile der unterschiedlichen CDK4/6-Inhibitoren.

Kontraindikationen für die Anwendung von Abemaciclib stellen lediglich Überempfindlichkeitsreaktionen gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile dar [4], entsprechendes gilt für Fulvestrant mit einer zusätzlichen Kontraindikation für eine schwere Einschränkung der Leberfunktion [8]. Ein grundsätzlicher Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen ist somit nicht zu erwarten.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen spiegeln sich in verschiedenen Rechtsgrundlagen wider. Daher wird der Patientenpräferenz und dem damit zusammenhängenden Patientennutzen in der Bewertung von Arzneimitteln – insbesondere bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs - eine große Bedeutung beigemessen. So wird in § 35b SGB V [25] zum Patientennutzen definiert, dass das IQWiG eine Methode zur Messung des Nutzens auf Grundlage der in den jeweiligen Fachkreisen anerkannten internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie anwenden soll. Das IQWiG selbst fordert, dass die Bewertung des Nutzens neben der Bewertung der direkten Therapieeffekte auch eine präferenzbasierte Bewertung mit Gewichtung der (patientenrelevanten) Endpunkte beinhalten sollte. Als mögliche Methode zur Bestimmung des Patientennutzens bzw. der Patientenpräferenzen hat das IQWiG die Conjoint-Analyse in sein Methodenpapier aufgenommen [26] und selbst eine Präferenzstudie in der Indikation Parodontopathien durchgeführt [27]¹. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass eine Präferenzhebung für die Nutzenbewertungen grundsätzlich relevante Informationen liefern kann und somit prinzipiell eine Verwendung im Rahmen einer Nutzenbewertung möglich ist [27].

Patientenpräferenzen sind durch eine direkte Befragung kaum zu ermitteln. Selbst validierte Fragebögen, wie sie zur Erfassung von QoL oder Therapiezufriedenheit verwendet werden, spiegeln nur einen Ausschnitt der Gesamtsituation der Patienten wieder und können nicht alle für die Patientenpräferenz relevanten Aspekte (Attribute) einer Therapieform erfassen.

Lilly hat bereits innerhalb unterschiedlicher Indikationen Präferenzstudien durchgeführt und diese in Dossiers entsprechend § 35a SGB V integriert. Dabei handelte es sich in der Regel um sogenannte Choice-Based Conjoint Studien (CBC oder CBCA), die in der Vergangenheit kaum oder keine Beachtung fanden, obgleich die Patientenpräferenzen in einem Abschnitt des Dossiers speziell thematisiert werden können.

Um die Präferenzen von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs entsprechend der Zulassung möglichst deckungsgleich und in unterschiedlichen Behandlungssituationen (Erstlinie, Zweitlinie und spätere Linien) abzubilden, wurde im vorliegenden Fall eine Präferenzstudie entsprechend einer Adaptive Choice-Based Conjoint-Analyse (ACBC) durchgeführt. [28]. Der Ansatz der ACBC versucht, die Vorteile der klassischen adaptiven und der wahlbasierten Ansätze zu verbinden und die Nachteile zu

¹ Zielsetzung war, am Beispiel der Behandlung einer Parodontopathieerkrankung die Machbarkeit einer Erhebung von Patientenpräferenzen innerhalb von 3 Monaten zu untersuchen. Die Erhebung sollte unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte und des interventions- und erkrankungsbezogenen Aufwands erfolgen.

minimieren. Der adaptive Ansatz besteht darin, dass das Verfahren gewissermaßen auf die Antworten der Befragten reagiert und somit aus Sicht der Patienten/Patientinnen relevante Aspekte (Attribute) besser herausarbeitet bzw. weniger relevante Aspekte im weiteren Verlauf vernachlässigt. Es findet somit eine Fokussierung auf die im positiven als auch im negativen Sinne wichtigen Aspekte statt. Die ACBC ist somit mit der aus der Lebensqualitätsforschung bekannten Item-Response-Theorie verwandt. Dabei „reagiert“ das Verfahren auf die Antworten der Befragten [29-31].

Nach Abwägung der Vor- und Nachteile beider methodischer Ansätze wurde daher die ACBC aus rein methodischen Erwägungen heraus als deutlich besser als die CBC für die Fragestellung und die Studiengegebenheiten geeignet erachtet.

Eine ACBC-Befragung besteht normalerweise aus verschiedenen Phasen, deren Inhalte von den Angaben in vorausgehenden Fragen abhängen. Die üblichen Phasen der ACBC sind in Tabelle 3-18 aufgeführt:

Tabelle 3-18: Phasen einer ACBC-Befragung

Phase 0: Auswahl relevanter Attribute	Der Befragte wählt aus einem vorgegebenen Pool von Attributen diejenigen Attribute aus, die für sie relevant sind.
Phase 1: BYO (Build Your Own)-Phase	Jeder Befragte stellt aus den vorgegebenen Ausprägungen seine präferierte Therapie zusammen.
Phase 2: Screening-Phase	Die zuvor zusammengestellte Therapie dient als Grundlage für die Definition weiterer Therapien, die in den einzelnen Ausprägungen abweichen. Der Befragte gibt für jede dieser vorgestellten Therapieoptionen an, ob diese für sie in Frage kommt oder nicht. Auf Grundlage dieser Antworten wird bestimmt, ob die Befragte bestimmte Eigenschaften akzeptiert oder nicht. Für diese sog. „Must-Haves“ und „Unacceptables“ wird noch einmal explizit nachgefragt, welche Eigenschaften eine Therapieoption auf jeden Fall erfüllen muss und welche sie auf keinen Fall haben darf.
Phase 3: Auswahlentscheidungen	In der Screening-Phase werden alle Therapieoptionen identifiziert, die prinzipiell in Frage kommen. Daraufhin werden eine Reihe dieser Therapieoptionen in Gruppen vorgelegt, und der Befragte wählt jeweils die am meisten präferierte Option aus (klassische CBC-Wahlaufgaben ohne None-Option). Diese Auswahl wird so lange wiederholt, bis die beste Therapieoption („Winning Concept“) feststeht.
Phase 4: Kalibrierung	In der Kalibrierungsphase werden verschiedene aus den Vorfragen ermittelte „gute“ (präferierte) und „schlechte“ (wenig präferierte) Optionen gezeigt, deren Attraktivität auf einer Ratingskala eingeschätzt werden muss.
Referenzen: [29]	
Abkürzungen: BYO: Build Your Own; CBC: Choice-Based Conjoint Studien	

Die Phasen 1-3 zählen dabei zu den Kernmodulen der ACBC. Die Kalibrierungen der Therapieoptionen am Schluss sind optional.

Aufgrund der Erfahrungen über die Jahre hat sich die Vorgehensweise von Lilly zunehmend verfeinert. Vereinfacht unterteilt sich die Präferenzstudie in zwei Phasen, eine qualitative Vorphase und eine quantitative Hauptphase, was dem Vorgehen des IQWiG zu den Parodontopathien entspricht [27]. Ziel der qualitativen Vorphase ist es, auf der Grundlage von Patienteninterviews sowie daran anschließender explorativer Faktorenanalysen zunächst die aus Sicht der Patienten relevanten Behandlungsfaktoren zu identifizieren. Auf Grundlage dieser Daten und Einsichten wird die Conjoint-Matrix erstellt und mit Patienten getestet. Daran anschließend erfolgt, im Rahmen der Hauptphase und unter Beachtung von internationalen Standards [32], die Bestimmung der Relevanz dieser Behandlungsfaktoren im Sinne eines Rankings.

Der Studienaufbau der Präferenzstudie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs wird nachfolgend in Abbildung 3-6 dargestellt [33]:

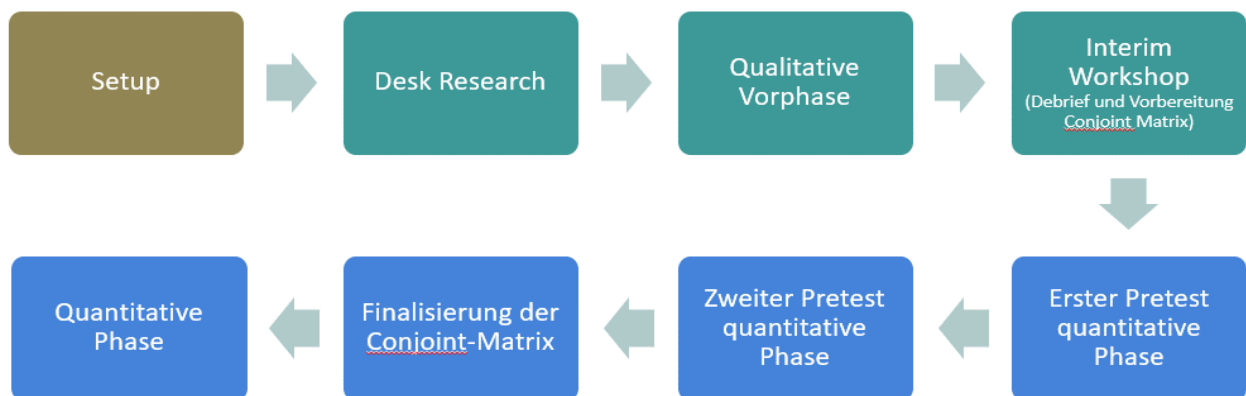


Abbildung 3-6: Überblick Studienaufbau/-ablauf der Patientenpräferenzstudie von Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs

Der Studienaufbau war mehrstufig und orientierte sich an der Vorgehensweise des IQWiG. Zunächst erfolgte ein Desk Research, um vergleichbare wissenschaftliche Studien zu identifizieren, deren Ziel war, Präferenzen bei Brustkrebs/onkologischen Erkrankungen zu erheben, vorzugsweise unter Anwendung von Conjoint-Analysen. Primäres Ziel hierbei war herauszufinden, wie andere, ähnlich gelagerte Studien vorgegangen sind und welche Attribute, Ausprägungen und Erklärungen eingesetzt wurden. Um darüber hinaus herauszufinden, wie sich Patientinnen über Therapiemöglichkeiten und NW informieren und wie sie über NW und Therapien sprechen, wurde zusätzlich zu den wissenschaftlichen Studien, auch nach Informationen zum Thema Brustkrebs und NW im Allgemeinen gesucht. Diese gewonnenen Informationen wurden sowohl als Anhaltspunkte für die folgende qualitative Vorphase als auch später für die Entwicklung der Conjoint-Matrix und Bestimmung der Attribute und Levels berücksichtigt.

In der anschließenden qualitativen Vorphase, wurden explorative Tiefeninterviews von jeweils einer Dauer von 60 Minuten mit Patientinnen, Angehörigen und Ärzten (n= 12 Patientinnen)

geführt, um die aus Sicht der Patientinnen wichtigsten Attribute zu identifizieren. Die Durchführung sämtlicher qualitativer Gespräche erfolgte ausschließlich über langjährig erfahrene Moderatoren im Bereich der Patientenmarktforschung, die über entsprechendes Einfühlungsvermögen und Empathie verfügten. Nach 12 Tiefeninterviews wurde die qualitative Befragungen der Patientinnen beendet, da die Stichprobengröße ausreichend war, um alle relevanten Attribute aus Patientensicht zu ermitteln, so dass eine Entwicklung der Conjoint-Matrix möglich war und weitere Daten keine neuen Erkenntnisse gebracht hätten (Prinzip der Sättigung). Die Interviews mit Angehörigen und Ärzten hatte geringere Priorität, sollten aber ein Gesamtbild ergeben, damit kein relevanter Aspekt unberücksichtigt bleibt [33].

Aus den beiden zuvor genannten Schritten (Desk Research und qualitative Vorphase) erfolgte dann in mehreren fachübergreifenden Expertengremien die Ableitung der wesentlichen/relevanten Attribute und deren Level, die dann in der entsprechenden Conjoint-Matrix mündeten, die für den quantitativen Teil der Analyse notwendig waren.

Das primäre Ziel der Untersuchung war es, die relative Relevanz einzelner Therapiemerkmale aus Patientensicht zu ermitteln. Dabei ging es zum einen speziell um den relativen Stellenwert vom Gesamtüberleben zum progressionsfreien Überleben sowie zum anderen um unterschiedliche Variablen, die Verträglichkeit der Therapie und die wahrgenommene QoL determinieren. Aufgrund dieser Fragestellung wurden die Attribute für die Conjoint-Matrix aus den Oberkategorien, Effektivität der Therapie (das heißt [d. h.] PFS und Gesamtüberleben), NW, QoL der Therapie definiert. Alle gefundenen Attribute und Levels wurden in einer patientenverständlichen Sprache dargestellt. Die Verständlichkeit wurde dabei durch zwei Pre-Tests mit jeweils fünf Patientinnen getestet, bevor die entwickelte Conjoint-Matrix im quantitativen Teil der Studie verwendet wurde. Die Attribute PFS und Gesamtüberleben waren aufgrund der Fragestellung der Studie und der Ergebnisse der Phase-1 gesetzt und konnten nicht von den Patientinnen ausgewählt werden.

Bei der Ausgestaltung der Conjoint-Matrix mussten zudem methodische Gegebenheiten berücksichtigt werden. Obwohl im Vergleich zur klassischen CBC in einer ACBC mehr Attribute und Ausprägungen einbezogen werden können, musste gleichzeitig darauf geachtet werden, dass man Patientinnen nicht überfordert. Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Attribute, die eine Befragte gleichzeitig pro Therapieoption angezeigt bekam, auf sieben beschränkt. Darüber hinaus galt es zu berücksichtigen, dass man nur über diejenigen Attribute detaillierte Informationen erhielt, die die Befragten in die ACBC eingewählt hatten. Um den Patientinnen zwar eine Auswahl über die für sie relevanten Attribute zu ermöglichen, aber gleichzeitig das Risiko zu minimieren, dass über eines der Attribute keine ausführlichen Daten vorhanden sind, wurde die Anzahl der Attribute, die pro Teilnehmerin ausgewählt werden konnten, auf fünf festgelegt. Demnach konnten insgesamt zwölf Attribute in die Conjoint-Matrix eingehen (fünf von der Teilnehmerin ausgewählte Attribute, zwei festgesetzte Attribute (PFS und Gesamtüberleben) und fünf von der Teilnehmerin ausgewählte Attribute). Die zwölf Attribute wurden anhand der Ergebnisse aus dem Desk Research und der qualitativen Befragung entwickelt. Um die relevanten NW zu identifizieren, wurde zunächst eine Liste mit allen identifizierten NW erstellt, die Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder

metastasiertem Brustkrebs erlebt haben können. Dies erfolgte in einem multifunktionalen Team unter Teilnahme mindestens eines Mediziners. Um erste Einschätzungen über den Stellenwert der einzelnen NW zu erhalten, wurde zusätzlich überprüft, inwieweit die einzelnen NW in Patientenratgebern und auf Internetseiten für Patientinnen thematisiert werden. Darüber hinaus wurde in bereits veröffentlichten Studien aus dem Bereich der Onkologie analysiert, welche NW in anderen Patientenpräferenzstudien in der Conjoint-Analyse aufgenommen wurden. Aus den gesammelten Informationen des Desk Research wurde eine erste Liste mit NW erstellt und Hypothesen darüber gebildet, welche NW besonders relevant für die Patientinnen sind.

Der qualitative Teil der Studie diente als empirisches Instrument zur Validierung der im Desk Research gefundenen Ergebnisse zum Thema NW. Für die Entwicklung der Matrix lag somit eine Liste von NW als Grundlage vor, die sowohl die Ergebnisse des Desk Research als auch der qualitativen Interviews widerspiegelte. Von dieser Liste wurden anschließend diejenigen NW aussortiert, die als sehr untypisch für CDK4/6-Inhibitoren gelten (z. B. sensorische Neuropathie). Die in Abbildung 3-7 beschriebene Conjoint-Matrix wurde hinsichtlich Verständlichkeit, Vollständigkeit und Umsetzungsfähigkeit innerhalb zwei Pre-Tests (Interviews mit Patientinnen) nochmals überprüft und entsprechende Anpassungen vorgenommen, bevor die abschließende quantitative Phase (n=104) begann. Die verwendete Software zur Durchführung war Sawtooth, Version 8.4.8 [29].

Attribut	Level 1	Level 2	Level 3
Durchfall	Leicht	Mittel	Stark
Übelkeit und Erbrechen	Leicht	Mittel	Stark
Haarausfall	Gering	Mittel	Stark
Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue)	Gering	Mittel	Stark
Trockene Schleimhaut	Leicht	Mittel	Schwer
Infektionsrisiko	Gering	Mittel	Hoch
Zusätzlich gewonnene Lebenszeit	+ 6 Monate zusätzlich gewonnene Lebenszeit	+ 3 Monate zusätzlich gewonnene Lebenszeit	Kein Zugewinn
Zusätzlich gewonnene Zeit <u>ohne</u> Fortschreiten der Krebserkrankung	+12 Monate <u>ohne</u> Fortschreiten der Krebserkrankung	+ 6 Monate <u>ohne</u> Fortschreiten der Krebserkrankung	Kein Zugewinn
Emotionale Ausgeglichenheit	Kaum eingeschränkt	Eingeschränkt	Stark eingeschränkt
Teilhabe am sozialen Leben (z.B. Freunde, Arbeit, Freizeitaktivität)	Kaum eingeschränkt	Eingeschränkt	Stark eingeschränkt
Körperliche Beweglichkeit und Mobilität	Kaum eingeschränkt	Eingeschränkt	Stark eingeschränkt
Flexibilität im Tages-/Wochenablauf	Kaum eingeschränkt	Eingeschränkt	Stark eingeschränkt

Abbildung 3-7: Conjoint Matrix der Patientenpräferenzstudie

Referenz: [33]

Ergebnis:

Insgesamt konnten die Ergebnisse von 104 Patientinnen berücksichtigt werden.

Studienpopulation:

- / Frauen mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Brustkrebs, die wegen dieser Erkrankung zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie in Behandlung waren
- / Postmenopausal (Menopause nicht künstlich herbeigeführt)
- / Alter ≤ 50 Jahre
- / Sowohl primär als auch sekundär metastasierte Patientinnen wurden in die Stichprobe eingeschlossen
- / Alle erhielten zum Zeitpunkt der Studie eine Erst- oder Zweitlinien-Therapie

Anmerkung: Da davon ausgegangen wurde, dass insbesondere Erst- und Zweitlinien-Therapie-Patientinnen unterschiedliche Präferenzen aufweisen können, wurden die Analysen nicht nur im Total, sondern auch immer getrennt nach diesen beiden Subgruppen durchgeführt.

Die Teilnutzenwerte wurden so standardisiert, dass die Kombination der schlechtesten Ausprägungen einen Gesamtnutzenwert von 0 und die Kombination der besten Ausprägungen einen Gesamtnutzenwert von 100 ergab (Vergleich Abbildung 3-8).

Obwohl Nutzwerte dimensionslos sind, werden in der Folge die Teilnutzenwerte zum besseren Verständnis in Prozent angegeben.

Attribut	Relative Nutzenwerte (standardisiert, in %)		
	Total	Erstlinien- Therapie	Zweitlinien- Therapie
Körperliche Beweglichkeit und Mobilität (QoL)	19,4	19,8	18,7
Zusätzlich gewonnene Lebenszeit	15,2	14,9	15,8
Zusätzlich gewonnene Zeit ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	14,4	13,7	15,5
Teilhabe am sozialen Leben (QoL)	13,9	14,0	13,9
Übelkeit und Erbrechen (NW)	9,3	9,1	9,6
Infektionsrisiko (NW)	6,4	5,9	7,3
Emotionale Ausgeglichenheit (QoL)	5,6	6,3	4,3
Haarausfall (NW)	5,0	5,8	3,5
Fatigue (NW)	5,0	4,7	5,7
Durchfall (NW)	2,9	3,1	2,7
Flexibilität im Tages-/Wochenablauf (QoL)	1,6	1,7	1,6
Trockene Schleimhaut (NW)	1,2	1,0	1,6
Summe	100	100	100

Abbildung 3-8: Ergebnisse der Patientenpräferenzstudie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs

Anmerkung. Total n = 104, Erstlinien-Therapie n = 67, Zweitlinien-Therapie n = 37

Abkürzungen: QoL: Lebensqualität; NW: Nebenwirkungen

Im Ergebnis bleibt festzuhalten, dass die drei relevantesten Attribute

1. Körperliche Beweglichkeit und Mobilität
2. Zusätzliche gewonnen Lebenszeit
3. Zusätzlich gewonnene Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung

sind [33].

Die körperliche Beweglichkeit und Mobilität ist gemäß der Definition innerhalb der Studie der Dimension der QoL zuzuordnen. Die Therapieziele, die innerhalb der Studie mit der zusätzlich gewonnenen Lebenszeit (Gesamtüberleben) und der zusätzlich gewonnenen Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung definiert waren, lagen in der Untersuchung dicht beieinander und

erscheinen gleich wichtig. Daraus lässt sich schließen, dass gemeinsam mit der körperlichen Beweglichkeit und Mobilität die zusätzlich gewonnene Lebenszeit aber auch die zusätzlich gewonnene Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung im Vordergrund der Wahl der Therapie der Patientinnen steht. NW hingegen spielen bei einer multidimensionalen Entscheidungsfindung, vor der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs stehen eine untergeordnete Rolle. Die Ergebnisse der Studie haben auch gezeigt, dass es kaum Unterschiede dabei gibt, ob die Patientinnen einzelne NW bereits erlebt hatten oder nicht.

Insgesamt konnte mit der durchgeführten Präferenzstudie patientenrelevante Endpunkte bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs identifiziert werden.

Die Studie zeichnet sich zudem durch eine hohe Modellgüte aus. Diese wird durch die folgenden statistischen Methoden gemessen und belegt.

- a) Percent Certainty (oder auch Likelihood Ratio-Index bzw. McFadden's Pseudo R2) mit 0,805
- b) Chi Square mit einem LR von 2809,041
- c) Root-Likelihood mit 0,864

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei der Auswahl ihrer Therapie zur Behandlung der Erkrankung die damit verbundene QoL (Körperliche Beweglichkeit und Mobilität) und die Therapieziele in den Vordergrund (zusätzliche gewonnene Lebenszeit (Gesamtüberleben) bzw. zusätzlich gewonnene Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung (progressionsfreies Überleben) stellen.

Die Ergebnisse der eigenen Präferenzstudie werden zudem von anderen, im Versorgungskontext des metastasierten Brustkrebs durchgeführten Studien gestützt, die zu ähnlichen Ergebnissen kommen [34; 35].

In einer Studie zu Therapiepräferenzen bei Patientinnen metastasiertem Brustkrebs mit vorheriger Chemotherapie-Exposition, waren die am meisten bevorzugten Attribute die Wirksamkeit (Überlebensvorteil von zusätzlich drei Monaten) gefolgt von (keiner) Alopezie bzw. Fatigue [36]. In einer weiteren Studie zu Präferenzen bezüglich nicht-spezifischer Therapien für metastasierten Brustkrebs, hatten die meisten Teilnehmer eine Präferenz für eine Behandlung mit einer ca. 30% Wahrscheinlichkeit eines Nutzens unabhängig vom Toxizitätsprofil [37]. Die Patienten in einigen Studien bewerteten bei der Wahl einer Behandlung ein Überleben als wichtiger als die QoL [38].

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.

Welche Marktanteile für die drei CDK4/6-Inhibitoren zu erwarten sind und wie die Aufteilung der Verordnungen auf die unterschiedlichen AWG für Abemaciclib sein wird, ist z. Z. nicht beurteilbar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für Brustkrebs in Deutschland und der Zielpopulation wurden die aktuellsten verfügbaren Angaben des RKI [39], verschiedene Krebsregisterdaten bzw. Publikationen (TMK, PRAEGNANT) [40; 41] sowie die entsprechenden Angaben der Nutzendossiers bzw.- bewertungen von Palbociclib und Ribociclib herangezogen [42; 43].

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

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

Zur Ermittlung der Indikationen, des Anwendungsmodus, der Behandlungsdauern oder ggf. erforderlicher Prämedikationen werden die offiziellen Angaben der jeweiligen aktuellen FI

(<http://www.fachinfo.de/>) verwendet. Für Informationen zu Preisen wurde die Große Deutsche Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe, Stand: 15.11.2019 bzw. 15.02.2020 für Verzenios) 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. ratiopharm GmbH 2017. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten. Juni
2. Astra Zeneca GmbH 2015. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg. April
3. Takeda GmbH 2017. Fachinformation Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. April
4. Eli Lilly Nederland B.V. 2020. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar
5. Astra Zeneca GmbH 2017. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten. November
6. Novartis Europharm Limited 2019. Fachinformation Afinitor® 2,5 mg / 5 mg / 10 mg Tabletten. April
7. Pfizer Pharma PFE GmbH 2018. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tabletten. August
8. AstraZeneca AB 2019. Fachinformation Faslodex® 250 mg Injektionslösung. November
9. Novartis Pharma GmbH 2017. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Oktober
10. PharmaSwiss Ceská republika s.r.o. 2014. Fachinformation Megestat 160 mg Tabletten. November
11. Hexal AG 2015. Fachinformation MPA 250 mg / 500 mg HEXAL® Tabletten. Juli.
12. Leitlinienprogramm Onkologie 2019. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 4.2 - August 2019, AWMF Registernummer: 032-045OL* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>.
13. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) 2019. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. Mai.

14. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Verzenios. .
15. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Anastrozol.
16. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Everolimus.
17. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Exemestan.
18. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Fulvestrant.
19. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Goserelin.
20. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Letrozol.
21. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Leuprorelin.
22. WEBAPO Infosystem Lauer Fischer. 2019. Lauer-Taxe zu Tamoxifen.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss 2017. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Palbociclib. 18. Mai* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss 2018. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ribociclib. 16. März* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4874/2018-03-16_AM-RL-XII_Ribociclib_D-307_TrG.pdf.
25. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz 2017. *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist.* [Online]. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2017. *Allgemeine Methoden Version 5.0.* [Online]. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2016. *IQWiG-Berichte – Nr. 466. Präferenzmessung bei Parodontopathien* [Online].
28. Cunningham, C. E., Deal, K. & Chen, Y. 2010. Adaptive choice-based conjoint analysis: a new patient-centered approach to the assessment of health service preferences. *Patient*, 3, 257-73.
29. Sawtooth Software 2014. TECHNICAL PAPER SERIES. ACBC Technical Paper.

30. Reise, S. P., Ainsworth, A. T. & Haviland, M. G. 2005. Item Response Theory: Fundamentals, Applications, and Promise in Psychological Research. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 95-101.
31. Hays, R. D., Morales, L. S. & Reise, S. P. 2000. Item response theory and health outcomes measurement in the 21st century. *Med Care*, 38, II28-42.
32. Bridges, J. F. P., Onukwugha, E., Johnson, F. R. & Hauber, A. B. 2007. Patient Preference Methods - A Patient Centered Evaluation Paradigm. *ISPOR Connections*, 7.
33. Schell, N. & Wetzell, M. 2018. Metastatic Breast Cancer Patient Preference Study. Studienbericht für Lilly Deutschland GmbH. Projekt 17101 mBC Patientenpräferenzstudie.
34. Hurvitz, S. A., Lalla, D., Crosby, R. D. & Mathias, S. D. 2013. Use of the metastatic breast cancer progression (MBC-P) questionnaire to assess the value of progression-free survival for women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 142, 603-9.
35. Grunfeld, E. A., Maher, E. J., Browne, S., Ward, P., Young, T., Vivat, B., Walker, G., Wilson, C., Potts, H. W., Westcombe, A. M., Richards, M. A. & Ramirez, A. J. 2006. Advanced breast cancer patients' perceptions of decision making for palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*, 24, 1090-8.
36. daCosta DiBonaventura, M., Copher, R., Basurto, E., Faria, C. & Lorenzo, R. 2014. Patient preferences and treatment adherence among women diagnosed with metastatic breast cancer. *American health & drug benefits*, 7, 386-96.
37. Smith, M. L., White, C. B., Railey, E. & Sledge, G. W., Jr. 2014. Examining and predicting drug preferences of patients with metastatic breast cancer: using conjoint analysis to examine attributes of paclitaxel and capecitabine. *Breast Cancer Res Treat*, 145, 83-9.
38. Kuchuk, I., Bouganim, N., Beusterien, K., Grinspan, J., Vandermeer, L., Gertler, S., Dent, S. F., Song, X., Segal, R., Mazzarello, S., Crawley, F., Dranitsaris, G. & Clemons, M. 2013. Preference weights for chemotherapy side effects from the perspective of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 142, 101-7.
39. Robert Koch-Institut 2017. *Krebs in Deutschland 2013/2014; 11. Ausgabe. Kapitel 3.14 Brustdrüse - ICD-10 C50*. [Online]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_c50_brust.pdf;jsessionid=A0F4E0B5D0665C8053B747C589AE314C.1_cid390?_blob=publicationFile.
40. Fietz, T., Tesch, H., Rauh, J., Boller, E., Kruggel, L., Janicke, M., Marschner, N. & Group, T. M. K. 2017. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast*, 34, 122-30.

41. Hartkopf, A. D., Huober, J., Volz, B., Nabieva, N., Taran, F. A., Schwitulla, J., Overkamp, F., Kolberg, H. C., Hadji, P., Tesch, H., Haberle, L., Ettl, J., Lux, M. P., Luftner, D., Wallwiener, M., Muller, V., Beckmann, M. W., Belleville, E., Wimberger, P., Hielscher, C., Geberth, M., Fersis, N., Abenhardt, W., Kurbacher, C., Wuerstlein, R., Thomssen, C., Untch, M., Fasching, P. A., Janni, W., Fehm, T. N., Wallwiener, D., Brucker, S. Y. & Schneeweiss, A. 2018. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast*, 37, 42-51.
42. Novartis Pharma GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 3A.
43. Pfizer Pharma GmbH 2016. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3A* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1742/2016-11-22_Palbociclib_Modul3A.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie

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

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

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

Dosisanpassungen

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

Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten:

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

Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhö

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

Empfehlungen zum Vorgehen bei Anstieg der Aminotransferasen

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

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

(siehe Tabellen der FI).

Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen*Ältere Patientinnen*

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Venöse Thromboembolie

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

Erhöhte Aminotransferasen

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

Diarrhö

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

ILD / Pneumonitis

Bei Patientinnen, die Abemaciclib erhielten, wurde 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 FI). Ein endgültiges Absetzen von Abemaciclib ist bei Patientinnen mit ILD / Pneumonitis Grad 3 oder 4 erforderlich.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

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

Viszerale Krise

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

Lactose

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

Natrium

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

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

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

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

CYP3A4-Induktoren

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

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

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

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und dem P-Glycoprotein (P-gp) Substrat Loperamid zu einem Anstieg der Plasma-Exposition von Loperamid um 9% gemessen an $AUC_{0-\infty}$ sowie um 35% gemessen an der maximalen Plasmakonzentration (C_{max}). Dies wurde nicht als klinisch relevant angesehen. Allerdings könnten Interaktionen zwischen Abemaciclib und Substraten dieser Transporter mit enger therapeutischer Breite, wie etwa Digoxin oder Dabigatranetexilat, auftreten, da in vitro eine Hemmung des P-gp und des 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. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, wird daher empfohlen, zusätzlich eine Barrieremethode zu verwenden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabelle 3-19: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-3-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 768)

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

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

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

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

Diarrhö

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

Erhöhte Aminotransferasen

Bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, wurden sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1% bzw. 14,2%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1% und 4,2% der Patientinnen berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-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-Erhöpfung Grad 3 oder 4 entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Kreatinin

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

Überdosierung

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

In Anhang II der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht:

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Folgende Maßnahmen zur Risikominimierung werden in der zum Zeitpunkt der Opinion genehmigten Version der Zusammenfassung des EU-Risiko-Management-Plans (EU-RMP, Version 0.4) beschrieben [2] und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht:

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Venöse Thromboembolien (VTE)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - FI, Abschnitt 4.4 und 4.8 - Empfehlungen zum Monitoring von VTE sind in der FI, Abschnitt 4.4 enthalten - Berichtete Häufigkeiten von VTE sind in der FI, Abschnitt 4.8 enthalten 	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion: Thromboembolie Follow-up-Bögen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine
Schwere Infektionen infolge von Neutropenien	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - FI Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 - Empfehlungen zum Management von hämatologischen Toxizitäten einschließlich Neutropenie sind in der FI, Abschnitt 4.2 enthalten - Empfehlungen zum Monitoring und Identifizierung von Neutropenien sind in der FI, Abschnitt 4.4 enthalten - Berichtete Häufigkeiten von Neutropenien sind in der FI, Abschnitt 4.8 enthalten 	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion: Infektions Follow-up-Bögen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Leberschaden	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - FI, Abschnitt 4.2, 4.4, und 4.8 - Empfehlungen zum Management erhöhter ALT- und AST-Werte sind in der FI, Abschnitt 4.2 enthalten - Empfehlungen zum Monitoring erhöhter Aminotransferasen sind in der FI, Abschnitt 4.4 enthalten - Berichtete Häufigkeiten von ALT- und AST-Erhöhungen sind in der FI, Abschnitt 4.8 enthalten 	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion: Lebererkrankungs- Follow-up-Bögen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: keine
Reproduktions und Entwicklungstoxizität	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - FI, Abschnitt 4.1 und 4.6 - Empfehlungen für prä-/perimenopausale Frauen, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie erhalten, sind in der FI, Abschnitt 4.1 enthalten - Empfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter sind in der FI, Abschnitt 4.6 enthalten 	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion: Schwangerschafts- und Still(zeit)-Follow-up-Bögen Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Exposition und Sicherheit bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (fehlende Information)	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung <ul style="list-style-type: none"> - FI, Abschnitt 4.2 und 5.2 - Empfehlungen und Information zur Anwendung von Abemaciclib bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sind in Abschnitt 4.2 und 5.2 der FI enthalten 	Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten zusätzlich zum Berichten von NW und Signaldetektion: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; FI: Fachinformation; NW: Nebenwirkungen; VTE: Venöse Thromboembolien		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben wurden der FI [1] und dem EU-RMP [2] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. 2020. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar
2. Eli Lilly and Company 2018. EU Risk Management Plan (Version 0.4) Abemaciclib.

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 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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“ (S.1 Abschnitt 4.2).	ja
2	Lebertransaminasen	„Die Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) sind wie folgt zu überwachen: vor Beginn der Therapie mit Verzenios, alle 2 Wochen während der ersten beiden Monate, monatlich während der nächsten beiden Monate und wenn klinisch indiziert.“ (S.2 Abschnitt 4.2).	ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der FI ist Verzenios® Januar 2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, 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 3-21 bei.

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

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

Als Quelle wurde die EBM-Version von Quartal 1 2020 herangezogen [2].

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

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

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. 2020. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2020.