

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Abemaciclib (Verzenios<sup>®</sup>)*

Lilly Deutschland GmbH

### **Modul 3 A**

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

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

Stand: 25.04.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	32
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	46
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	65
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	66
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	80
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	88
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	91
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	93
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	96
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	96
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	107
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	108
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	109
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	110
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	112

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs .....	24
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC .....	26
Tabelle 3-3: Brustkrebs: Molekulare Subtypen, Häufigkeiten und Prognose.....	29
Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland im Jahr 2017 und 2018 [2] .....	48
Tabelle 3-5: Brustkrebsinzidenz in Deutschland für 2014-2018 .....	51
Tabelle 3-6: 2-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate [183].....	52
Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate [184].....	53
Tabelle 3-8: Inzidenz von Brustkrebs für die Jahre 2022-2027 .....	54
Tabelle 3-9: 2-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz von Brustkrebs für die Jahre 2022-2027 .....	55
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	56
Tabelle 3-11: Ermittlung der Zielpopulation: Prämenopausale und postmenopausale Frauen sowie Männer (IQVIA-Datenbank) .....	59
Tabelle 3-12: Ermittlung der Zielpopulation: Prämenopausale und postmenopausale Frauen sowie Männer (Validierung durch ADELPHI-Studie) .....	63
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	65
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	81
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	84
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	85
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	89
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	90
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	91
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	92
Tabelle 3-22: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-3-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 3.559) .....	103
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung des EU-RMP....	108

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 111

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Risiko des ersten Rezidivs nach der primären Behandlung in Abhängigkeit des Tumorstadiums [136] .....	36
Abbildung 3-2: Weltweite Krebsinzidenz bei Frauen 2018 [178-179].....	47
Abbildung 3-3: Weltweite Krebsmortalität bei Frauen 2018 [178-179].....	48
Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50 [2] .....	52

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALN	Axilläre Lymphknoten (axillary lymph node)
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil counts)
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
ATAC	Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination
AUC	Area Under the Curve
AWG	Anwendungsgebiet
BRCA1 und 2	BreastCancer 1 und 2
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
Bzgl.	Bezüglich
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor (Cyclin-dependent Kinases 4/6-Inhibitor)
Cm	Zentimeter
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CYP	Cytochrom
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DDD	Defined Daily Dose
D. h.	Das heißt
DL	Deziliter
DRFS	Fernmetastasenfreies Überleben (distant relapse-free survival)
DSP	Disease-Specific Programme
EAT	Erweiterte adjuvante Therapie
EBC	Früher Brustkrebs (early breast cancer)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
EPAR	European Public Assessment Report

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
ESR1	Estrogen Receptor 1
EU	Europäische Union
EU-RMP	EU-Risiko-Management-Plan (Risk-Management-Plan)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HTA	Health Technology Assessment
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDC	Invasives duktales Karzinom
IDFS	Invasives krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival)
IHC	Immunhistochemie
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (interstitial lung disease)
I.m.	Intramuskulär
ISH	In situ Hybridisierung
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Antigen Ki (Kiel)-67
LCIS	Lobuläres Carcinoma in situ

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen
MATE	Multidrug and Extrusion Toxin Protein
MBC	Metastasierter Brustkrebs
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
Mg	Milligramm
ML	Milliliter
Mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer
NTRK	Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase
NW	Nebenwirkung
OCT2	Organic Cation Transporter 2
OFS	Suppression der Ovarialfunktion (ovarial function suppression)
PAES	Post authorisation efficacy study
PALB2	Partner and localiser of BRCA2
P-gp	P-Glycoprotein
PD-L1	Programmed death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PGR	Progesteronrezeptor
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
POETIC	Peri-Operative Endocrine Therapy - Individualising Care
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RKI	Robert Koch-Institut
RWE	Real-World Evidence
S.c.	Subkutan

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STEEP	Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TNBC	Triple-negativer Brustkrebs (Triple Negative Breast Cancer)
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TRM	Tumorregister München
TVT	Tiefe Venenthrombose
U. a.	Unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V. a.	Vor allem
VTE	Venöse thromboembolische Ereignisse
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire
WSG	West German Study Group
Z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Z. Z.	Zurzeit

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1) [1].

Die Indikation in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Brustkrebs im Frühstadium ist Gegenstand des vorliegenden Nutzendossiers. Für diese Indikation benennt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT):

A1: Postmenopausale Frauen

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

A2: Prämenopausale Frauen

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

A3: Männer

- Tamoxifen [2]

Erläuterung des G-BA: Von dieser Informationsgrundlage ausgehend wurde bei der Bestimmung der ZVT zunächst nach Menopausenstatus differenziert, da sich prä- und postmenopausale Frauen physiologisch sowie pathophysiologisch, u. a. im Krankheitsverlauf und der Symptomlast, unterscheiden. Zudem bestehen in den Leitlinien distinkte Therapieempfehlungen für beide Gruppen. Ferner wird für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie - sofern angezeigt - abgeschlossen ist.

Lilly folgt der vom G-BA vergebenen ZVT und nimmt eine Aufteilung der Gesamtstudie der MONARCH-E in die entsprechenden AWG der prämenopausalen Frauen, der postmenopausalen Frauen sowie der Männer vor.

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

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte*

*Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Gegenstand des vorliegenden Moduls 3 ist die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohem Rezidivrisiko.

Die Grundlage für die europäische Zulassung bildet die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie MONARCH-E (I3Y-MC-JPCF), die Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko eines Rezidivs untersucht.

Der primäre Endpunkt der Studie, invasives krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival, IDFS), wurde in einer geplanten Interimsanalyse [3] sowie in der finalen Auswertung für IDFS [4] mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für ein Rezidiv oder Tod im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Standardtherapie erreicht. Für das vorliegende Nutzendossier wurde ein weiterer von den Zulassungsbehörden angeforderter Datenschnitt mit einer längeren Beobachtungsdauer herangezogen, der ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung des IDFS im Abemaciclib-Arm belegen konnte [5].

Die MONARCH-E-Studie schließt sowohl prämenopausale Frauen, postmenopausale Frauen als auch eine geringe Anzahl an Männern ein.

Am 7. Oktober 2020 fand ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-220) mit dem G-BA statt [2]. 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 wie folgt bestimmt:

A1) Die ZVT bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ist:

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

A2) Die ZVT bei prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs ist:

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

A3) Die ZVT bei Männern ist:

- Tamoxifen [2]

Die Patienten in beiden Behandlungsarmen der MONARCH-E-Studie erhalten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach Wahl des Arztes, zum Beispiel (z. B.) Tamoxifen und / oder einen der Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol oder Exemestan, mit oder ohne Suppression der Ovarialfunktion (OFS) gemäß Standardpraxis. Die endokrine Standardtherapie wird dabei primär durch den Menopausenstatus bestimmt [6].

Die MONARCH-E-Studie richtet sich damit nach geltenden Leitlinien, wie z. B. den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V..

Entsprechend den AGO-Empfehlungen 2021 wird die adjuvante endokrine Therapie in die initiale (Standard)Therapie (Jahre 1–5) und die erweiterte adjuvante Therapie (EAT, Jahre 6–10+) unterschieden.

Die AGO benennt dabei für

die adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahre 1-5):

- Tamoxifen 5 Jahre (niedriges Rezidivrisiko) (1a)
- Tamoxifen + OFS 2-5 Jahre (höheres Rezidivrisiko) (2b)
- Aromatasehemmer + OFS über 5 Jahre (höheres Rezidivrisiko) (1b)
- Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonist-Monotherapie (bei relevanten Kontraindikationen für Tamoxifen, gegenüber keiner Therapie) (1a)

die adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 1-5):

- Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre (1a)
- Nicht-steroidale Aromatasehemmer (NSAI) bei lobulärem Karzinom (2b) beziehungsweise (bzw.) bei hohem Rezidivrisiko (2b)
- Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre (die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten): Tamoxifen (2–3 Jahre) gefolgt von Aromatasehemmer bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren (1a); Aromatasehemmer (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren (1b)
- Tamoxifen 20 mg / Tag für die ersten 5 Jahre (Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann im Einzelfall in Abhängigkeit vom Alter, Rückfallrisiko und Kontraindikationslage eingesetzt werden)
- Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Charakteristika der Patientinnen analog zu den Studien, wird Abemaciclib für zwei Jahre (2b, AGO-Empfehlungsgrad +/-) in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie aufgeführt [7]. Die

AGO-Empfehlungen für Abemaciclib basieren dabei auf einem früheren Datenschnitt der MONARCH-E-Studie. Der primäre aktuelle und reifere für das vorliegende Nutzendossier herangezogene Datenschnitt umfasst einen deutlich längeren Beobachtungszeitraum von ca. 27 Monaten [5], der auch die Grundlage für die europäische Zulassung [1] darstellt.

Die deutsche S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 empfiehlt für Patientinnen mit Östrogenrezeptor (ER)- und / oder Progesteronrezeptor (PGR)-positiven invasiven Tumoren als adjuvante Therapie eine endokrine Therapie, wobei bei der Wahl der endokrinen Therapie der aktuelle Menopausenstatus der Patientin berücksichtigt werden soll.

Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifen-Therapie für mindestens fünf Jahre durchgeführt werden. Für Patientinnen mit einem ER-positiven Brustkrebs und erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden. Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit einem ER-positiven-Karzinom sollte einen Aromatasehemmer enthalten [8].

Die European School of Oncology (ESO)-European Society of Medical Oncology (ESMO) International Consensus Guideline for Advanced Breast Cancer benennt grundsätzlich für prämenopausale Patientinnen Tamoxifen und für postmenopausale Patientinnen Aromatasehemmer (nicht-steroidal und steroidal) und Tamoxifen als Standardtherapie [9].

Die MONARCH-E-Studie stellt aufgrund des Studiendesigns und der Durchführung eine adäquate Studie dar, die zur Bestimmung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie für die vom G-BA genannten AWG herangezogen werden kann. Lilly folgt bezüglich (bzgl.) der Darstellung der Studienergebnisse dem G-BA und den vergebenen ZVT und leitet den Zusatznutzen getrennt nach Menopausenstatus und Geschlecht im Vergleich zu den vom G-BA vorgegebenen ZVT ab.

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

Die Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (Beratungsanforderung: 2020-B-220) [2] 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. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. April 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-220. Abemaciclib zur adjuvanten Behandlung des HER2-negativen, Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs. 7. Oktober 2020.
3. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-3998.
4. Eli Lilly and Company. Clinical Study report addendum: monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal receptor 2 Negative, Breast Cancer. 15. December 2020.
5. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2021;32(12):1571-1581.
6. Eli Lilly and Company. Protocol I3Y-MC-JPCF(e): A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer. 2019.
7. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2021. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: <https://www.ago-online.de/fileadmin/ago->

[online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2021/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2021.pdf](#)

8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4 - Juni 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL 2021. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).

9. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2019;30(8):1194-1220.

## **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 - Begriffsdefinitionen**

Die relevante Zielpopulation für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie sind erwachsene Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohem Rezidivrisiko im Rahmen einer adjuvanten Behandlung [1].

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

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

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

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

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

Histologisch dominiert das invasiv duktale Karzinom (IDC, nach der Klassifikation [Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, ICD-10: C50.0-50.9] als nicht-spezifischer Typ (NST) bezeichnet),

gefolgt vom invasiven lobulären, dem tubulären, dem muzinösen und dem medullären Karzinom. Das duktales Carcinoma in situ (DCIS) und die atypische duktales Hyperplasie sind Präkanzerosen [4-5].

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) [6].

Weltweit ist Brustkrebs generell inzwischen die häufigste Krebserkrankung mit geschätzten 2.261.419 (11,7%) neu diagnostizierten Fällen (beide Geschlechter) 2020 [7].

Mit rund 69.900 Neuerkrankungen (bezogen auf das Jahr 2018) 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. Ca. eine von sechs betroffenen Frauen ist bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre [2].

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

#### *Lokalisiertes Stadium / Frühstadium*

Brustkrebs ist eine heterogene und phänotypisch diverse Erkrankung [8]. Infolge effektiver Screening-Methoden werden ca. 90% der Tumore in einem frühen Stadium diagnostiziert. Brustkrebs im Frühstadium kann als ein Tumor definiert werden ohne Ausbreitung über das Brustgewebe oder die Lymphknoten hinaus und schließt prinzipiell das DCIS (Stadium 0) und die Stadien I–IIIA ein, kann aber ebenfalls klassifiziert werden als invasiver Brustkrebs in den Stadien I–IIIC (ausschließlich Patienten im Stadium 0) [9-10].

Der Therapieanspruch ist kurativ im lokal begrenzten, im lokal fortgeschrittenen und im lokal rezidierten Stadium [4].

Der lokal fortgeschrittene Brustkrebs beschreibt insgesamt 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 [11]. 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 Brustkrebskrankungen) liegt der genetischen Belastung eine Veränderung der Reparaturgene, der Brustkrebs-Suszeptibilitätsgene BreastCancer 1 und 2 (BRCA1 und 2) zugrunde [2,4,11]. 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 [11]. 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 [12].

### **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 [13-18].

Der wichtigste Risikofaktor für Brustkrebs ist weiterhin das Lebensalter. Die Mehrzahl der invasiven Brustkrebsfälle wird bei Frauen über 55 Jahren diagnostiziert [19]. 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 [19])
- Geschlecht: 100-fach häufigeres Auftreten bei Frauen als bei Männern [2,19]
- Späte Menopause: Alter bei Beginn  $\geq 55$  Jahre. Eine hohe Anzahl der Menstruationszyklen im Laufe des Lebens erhöht das Risiko [20]
- Exposition gegenüber einer Hormontherapie: [21-24]
- Gewicht und Bewegung: Übergewicht und mangelnde Bewegung [25-26]
- Dichte des Brustgewebes: hohe mammografische Dichte [19,24,27]
- Menstruation: frühe Menarche (Alter bei Beginn  $\leq 12$  Jahre) [28]
- Behandlung mit oralen Kontrazeptiva [29-32]
- Eine geringe Geburtenzahl oder Kinderlosigkeit erhöhen das Risiko [19,33-34]
- Diethylstilbestrol-Exposition [19,35-36]

- Genetische Faktoren [37], spezielle Erbgutvarianten, die zum Brustkrebsrisiko beitragen (Single Nucleotide Polymorphisms) [11,38], mit genetischen Mutationen, wie z. B. BRCA1, BRCA2, partner and localiser of BRCA2 (PALB2), RAD51 [5]
- Familiäre Brustkrebsanamnese [19,39]. Rund 30% aller Frauen mit Brustkrebs in Deutschland weisen eine familiäre Belastung für Brustkrebs auf und erfüllen die Einschlusskriterien für eine genetische Untersuchung [11]
- Benigne Brusterkrankung in der Anamnese [40-42]
- Exposition gegenüber Bestrahlung [43-44]
- Ethnizität [45]
- Konsum von Alkohol [46]
- Typ-2-Diabetes mellitus [5]

Protektive Faktoren gegen Brustkrebs sind z. B.:

- Längeres Stillen [19,47]
- Schwangerschaften und Geburten im jungen Lebensalter [19]
- Körperliche Aktivität [19,48-50]

### **Geschlechts und altersspezifische Besonderheiten**

Brustkrebs tritt wie bereits beschrieben nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Für Deutschland liegen gemäß dem Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2018 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 Mammografie-Screening für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr zur Verfügung [11].

Die Mammografie ist die am häufigsten genutzte Methode zur Erkennung von Brustkrebs. Es gibt Evidenz für eine Reduktion der Brustkrebsmortalität bei Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren, aber auch die Möglichkeit zur Diagnose von klinisch nicht signifikanten Tumoren (Überdiagnosen). Der Nutzen der Mammografie für Frauen im Alter von 40 bis 49 Jahren ist nicht gesichert. Selbst-Untersuchungen der Brust konnten keinen Mortalitätsvorteil aufzeigen.

Technologien wie Ultraschall, Magnetresonanztomografie (MRT) und molekulare Bildgebung der Brust werden zusätzlich zur Mammografie durchgeführt, stellen jedoch kein Screening-Instrument für die Durchschnittsbevölkerung dar [51-52].

Die Diagnose basiert schließlich auf einer klinischen Untersuchung in Kombination mit einer Bildgebung und wird durch eine pathologische Bewertung bestätigt. Die Bildgebung schließt eine bilaterale Mammografie sowie eine Ultraschalluntersuchung der Brust und regionalen Lymphknoten ein. Ein MRT der Brust wird bei speziellen Situationen in Betracht gezogen [53].

Wenn ein metastasiertes Stadium vermutet wird, werden in der Regel Röntgenuntersuchungen wie die Ganzkörpercomputertomografie, MRT oder Skelettszintigrafien durchgeführt [11,53].

Die ESMO Clinical Practice Guidelines zur Diagnose, Behandlung und Follow-up des frühen Brustkrebs nennen zur Beurteilung des Primärtumors neben der körperlichen Untersuchung, Mammografie, Ultraschall, für bestimmten Situationen MRT, die Kernbiopsie mit der pathologischen Bestimmung der Histologie, Grading, ER, PGR, HER2 und den Antigen Ki (Kiel)-67 (Ki67)-Status [53]. Dabei werden die Expression von ER / PGR, HER2 sowie Proliferationsmarker wie Ki67, die Anzahl der betroffenen regionalen Lymphknoten, die Tumorphistologie, Größe, Grading und das Vorliegen von peritumorale vaskulärer Invasion als die relevantesten prognostischen Faktoren bei frühem Brustkrebs beschrieben [53].

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 Ki67 bestimmt werden [11].

Die Bestimmung des ER / PGR-Status soll immunhistochemisch erfolgen. Ein Tumor wird als ER / PGR-positiv angesehen, wenn mindestens 1% der untersuchten Tumorzellkerne positiv für einen der Hormonrezeptoren sind [11]. 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 [54].

### **Klinisches Bild**

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

Symptome infolge von Metastasen sind Armschwellungen durch Lymphödeme bei Lymphknotenmetastasen der Axilla, Knochenschmerzen oder Knochenbrüche bei Skelettmastasen, Husten oder Dyspnoe bei pulmonaler oder pleuraler Metastasierung, Ikterus und Leberinsuffizienz bei Lebermetastasierung oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen [4].

Bei Brustkrebs sind die häufigsten Lokalisationen von Metastasen die Eingeweide (viszerale Metastasen, vorwiegend Leber, Lunge), Knochen/Skelett und Hirn [55-57]. 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 [55-56].

### **Verlauf der Erkrankung**

Die große Mehrheit der Patienten (ca. 90%) mit Brustkrebs werden in frühen Tumorstadien diagnostiziert [58]. Allerdings erfahren insgesamt etwa 30% der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs nach einer Therapie mit kurativer Intention mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium [59]. Bis zu 20% der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs erleiden ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung im Rahmen einer endokrinen Standard-Therapie innerhalb der ersten zehn Jahre [60-61].

Die Krankheitsprogression oder ein Rezidiv können damit viele Jahre nach der initialen Therapie erfolgen [62]. 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) [63]. 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 [64]. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. 24 Monate [65-66] bzw. zwei bis drei Jahre [67] und mit einer inzwischen Standard-Kombination mit Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitoren (Cyclin-dependent Kinases 4/6-Inhibitor, CDK4/6-Inhibitoren) ca. 46 Monate [68]. Die Spannweite der Überlebenszeiten auch im metastasierten Stadium ist jedoch groß und reicht bis zu mehreren Jahren [69].

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 [70].

**Belastung durch die Erkrankung / Lebensqualität**

Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium weisen generell eine bessere Lebensqualität (QoL) mit höheren Baseline Funktions-Scores und eine niedrigere Prävalenz von Symptomen auf als solche im fortgeschrittenen Stadium [71].

Nach Erhebungen im Rahmen der ADELPHI-Studie für den Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium, hatten zum Zeitpunkt der initialen Brustkrebsdiagnose die Hälfte der Patienten Knoten in der Brust oder unter den Armen, während ein Viertel der Patienten keine Symptome berichtete. Bei Patienten mit nodal-positiven Tumoren berichteten zwei Drittel über Knoten und ca. ein Fünftel über keine Symptome [72].

Real-World Untersuchungen der QoL bei prä- und postmenopausalen Patienten, beginnend mit der initialen systemischen Behandlung des Brustkrebs im Frühstadium für einen Zeitraum von drei Jahren, zeigen trotz Verbesserungen der globalen QoL, eine Verschlechterung des Leidens drei Jahre nach dem Start der Therapie [73].

Aufgrund einer Untersuchung bei Patientinnen mit Brustkrebs innerhalb von zwei Monaten nach Beginn einer Behandlung mit kurativer Intention, muss ebenfalls ein möglicher negativer Effekt auf die Arbeitsproduktivität der Patienten berücksichtigt werden [74].

Die Belastung für die betroffenen Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs ist dagegen beträchtlich [75]. Die QoL bei Brustkrebs wird durch zahlreiche patientenbezogene, krankheits- und behandlungsbedingte Faktoren beeinflusst [76]. 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 [75,77-78]. Eine Beeinträchtigung der sozialen Funktionen wie auch der Bewältigung der Aktivitäten des täglichen Lebens kann ebenfalls eingeschlossen sein [75].

**ICD-10-Klassifikation**

Brustkrebs wird nach der ICD-10, German Modification, als C50 (bösartige Neubildungen der Brustdrüse, Mamma) kodiert und erfasst [79].

**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 [80].

Die folgende Tabelle 3-1 zeigt die TNM-Klassifikation für Brustkrebs, 8. Auflage [81] basierend auf der deutschen S3-Leitlinie [11]. Die Revision der 8. 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 8. Auflage bietet eine flexiblere Plattform für eine prognostische Klassifikation basierend auf traditionellen anatomischen Faktoren und bleibt die weltweite Grundlage für das Staging von Brustkrebs [82].

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation Brustkrebs

<b>T = Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhaltspunkt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Duktales Carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobuläres Carcinoma in situ
<b>T = Primärtumor</b>	
Tis (Paget)	Morbus Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor  Anmerkung: Tis (Paget) ist nicht mit einem invasiven Karzinom und/oder DCIS oder LCIS kombiniert. Mammakarzinome kombiniert mit M. Paget werden aufgrund der Größe und Charakteristika des Karzinoms im Brustdrüsenparenchym klassifiziert, die Anwesenheit eines M. Paget der Brustwarze sollte aber vermerkt werden. Das AJCC schließt Tis vom Typ LCIS nicht mit ein.
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser
T1mi	Mikroinvasion 0,1 cm oder weniger im größten Durchmesser
T1a	Größer 0,1 cm bis maximal 0,5 cm im größten Durchmesser
T1b	Größer 0,5 cm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser
T1c	Größer 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut, soweit unter T4a–T4d beschrieben
T4a	Ausdehnung auf Brustwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur)
T4b	Ödem (einschließlich „peau d’orange“) oder Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenknötchen der Haut der gleichen Brust
T4c	Kriterien 4a und 4b
T4d	Entzündliches (inflammatorisches) Karzinom
<b>N= Regionäre Lymphknoten</b>	

NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt)
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
N2a	Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
N2b	Metastase(n) in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen
<b>N= Regionäre Lymphknoten</b>	
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen des Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna
N3a	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten
N3b	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen
N3c	Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten
<b>M = Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Referenz: [11,81] Abkürzungen: AJCC: American Joint Committee on Cancer; Cm: Zentimeter; DCIS: Duktales Carcinoma in situ; LCIS: Lobuläres Carcinoma in situ; TNM: Tumor-Node-Metastasis	

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung Brustkrebs nach UICC

Stadium	T-Stadium	N-Stadium	M-Stadium
0	Tis	N0	M0
IA	T1*	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1*	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Alle T	N3	M0
IV	Alle T	Alle N	M1
* (schließt T1 mi ein) Referenz: [11] Abkürzungen: TNM: Tumor-Node-Metastasis			

In die MONARCH-E-Studie wurden Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv eingeschlossen, definiert als  $\geq 4$  positive axilläre Lymphknoten (ALN) oder 1-3 positive ALN bei mindestens einem der folgenden Kriterien: Grad 3 Tumor, Tumorgröße  $\geq 5$  cm (Studienkohorte 1: unabhängig vom Ki67-Status), oder für die Kohorte 2: Patienten mit mindestens einem positiven ALN und Ki67  $\geq 20\%$  (entsprechend Stadium IIA bis IIIC) [83].

### ***Histopathologisches Grading***

Das histopathologische Tumorgading beschreibt das Ausmaß der Veränderung der Tumorzelle im Vergleich zur Ursprungszelle. Es ist prognostisch bzgl. der Aggressivität bzw. der Malignität des Tumors. Das Grading reicht von Grad 1 (niedrig-maligne; gut-differenziert) bis Grad 3 (hoch-maligne; schlecht-differenziert) [84-85]. Das Grading stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar und bestimmt in der Regel die Behandlung mit [86].

### **Prognostische und prädiktive Faktoren**

Neben der Tumorgröße, 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 [11,87]:

- 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) [56,88]
- 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.

Bzgl. des Ki67 bestätigt die offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie POETIC (Peri-Operative Endocrine Therapy - Individualising Care), dass HER2-negative, Hormonrezeptor-positive Patientinnen mit einem niedrigen Ki67-Wert nach zweiwöchiger präoperativer Therapie mit Letrozol oder Anastrozol mit 4,3% nach fünf Jahren ein niedrigeres Rezidivrisiko hatten als Frauen mit hohem Ki67-Wert (Baseline: >10%), deren Rezidivrisiko bei 21,5% lag. Die Autoren sind der Ansicht, dass Frauen mit frühem Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs daher eine prä- und perioperative Behandlung mit einem Aromatasehemmer angeboten werden soll. Die Bestimmung des Ki67-Werts stellt gemäß den Autoren eine kosteneffektive Möglichkeit dar, solche Frauen zu identifizieren, die adjuvant mit einer endokrinen Standardtherapie behandelt werden können oder die weitere Therapien benötigen bzw. in Studien aufgenommen werden sollten [90].

Gemäß der St. Gallen Internationalen Expertengruppe zur Therapie des primären Brustkrebs (2015) wurde ein Ki67 im Bereich 20%-29% als Hinweis für eine Hochrisiko-Gruppe akzeptiert, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet erscheint [91].

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

Wie zuvor beschrieben, ist Brustkrebs keine einheitliche homogene Erkrankung [4]. Die umfangreiche molekulare Charakterisierung hat die Betrachtung von Brustkrebs deutlich verändert und umfasst neben der IHC (z. B. ER, PR, HER2), Proliferationsmarkern wie Ki67, die genomische (z. B. BRCA1, BRCA2, Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA)) wie auch die Charakterisierung durch Immunomarker (Tumor infiltrierende Lymphozyten und Programmed death-ligand 1 (PD-L1)) [5].

Brustkrebs wird auf der Basis der auf der Zelloberfläche exprimierten Rezeptoren bzw. anhand eines immunhistochemischen Algorithmus grundsätzlich in vier große molekulare (intrinsische) Subtypen (Luminal A, Luminal B, basal-like und HER2-enriched; siehe Tabelle 3-3), unterteilt [11]. Die Rezeptoren werden mittels IHC bestimmt. Der Proliferationsfaktor Ki67 wird ebenfalls in der Brustkrebs-Klassifikation verwendet [92]. Der Hormonrezeptor-Status bestimmt sowohl die Prognose als auch die Wahl der Therapie [11]. 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 [93].

Je nach Quelle besitzen lediglich ca. 10-20% der Patientinnen einen TNBC-Status [87,94-95]. Sie weisen ein hohes Risiko für eine Fernmetastasierung auf und die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert [87,94]. Mit einer vergleichsweise ungünstigen Prognose besitzen metastasierte TNBC-Patientinnen ein medianes Überleben von weniger als einem Jahr [96].

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

Molekularer Subtyp	Inzidenz (Brustkrebs, weltweit diagnostiziert) [97-99]	Typischer histol. Grad [100-101]	4-Jahres-ÜL-Rate [102]	Versagen einer initialen Therapie früher Brustkrebs innerhalb von 7 Jahren <sup>1</sup> [103]	Immunhistochemische Charakteristika
<b>Luminal A</b>	42–59%	1-2	93%	9%	ER-positiv und/oder PGR-positiv HER2-negativ Niedriges Ki67
<b>Luminal B</b>	6–19% (ca. 30-40% HR-positiv, HER2-negativ)	2-3	<90%	15%	ER-positiv und/oder PGR-positiv HER2-positiv HER2-negativ mit hohem Ki67
<b>Basal-like</b>	7–12%	2-3	83%	25%	ER-negativ PGR-negativ HER2-negativ
<b>HER2-Typ (HER2-enriched)</b>	10–20%	3	77%	28%	ER-negativ PGR-negativ HER2-positiv
Referenzen: [11]					
<sup>1</sup> Lokales Rezidiv oder Fernmetastase innerhalb eines Zeitraums von median 7 Jahren nach Beginn einer initialen Therapie für frühen Brustkrebs					
Abkürzungen: ER: Östrogenrezeptor; HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; Ki67: Antigen KI-67 (Ki: Kiel); PGR: Progesteronrezeptor					

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

### **Mutationen bei Brustkrebs**

Zusätzlich ist eine Mutationsdiagnostik zu berücksichtigen, die vor allem (v. a.) beim metastasierten Brustkrebs den Einsatz von zielgerichteten Therapien ermöglicht. Als alterierte Gene werden hier genannt: BRCA1, BRCA2, PIK3CA, HER2-Mutation (unabhängig vom HER2-Status), Estrogen Receptor 1 (ESR1), Neurotrophe-Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK)-Genfusion sowie Mikrosatelliteninstabilität (MSI) [104].

Die Prävalenz der entsprechenden Mutationen, die mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und einer schlechteren Prognose assoziiert sind [105], variiert zwischen den Brustkrebssubtypen und wird für den Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs angegeben mit:

- BRCA: 5% [106], PIK3CA: 44% [107], TP53: 21% [107], GATA3: 14% [107].

### ***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 [108].

Der Hormonrezeptor-positive (ER- oder PGR-positive) Brustkrebs stellt damit mit ca. 60–80% der Brustkrebsfälle die häufigste Form in westlichen Ländern dar [59,109]. 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 [110]. Die endokrine Behandlung stellt die wesentliche Therapieoption für die Hormonrezeptor-positiven Patienten dar [59,67,109].

### ***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% [4,111].

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 [111-112]. Patientinnen mit HER2-negativem Subtyp besitzen im Vergleich eine geringere Neigung zur Metastasenbildung und eine deutlich bessere Prognose [56,113-114].

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%) [114].

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

Insgesamt werden je nach Quelle ca. 66% aller invasiven Brusttumore [115] bzw. ca. 70% der Brustkrebserkrankungen im frühen Stadium als Hormonrezeptor-positiv / HER2-negativ diagnostiziert [116].

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%) [55].

Eine umfangreichere Erfassung von 1.395 Patientinnen, die bei Beginn der Erstlinien-Therapie in die laufende, prospektive deutsche Kohortenstudie Tumorregister Mammakarzinom (TMK) zwischen Februar 2007 und Oktober 2015 rekrutiert wurden, ergab einen Anteil mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Subtyp von 54% [117]. Das deutsche PRAEGNANT-Register ermittelte für die Rekrutierungszeit von Juli 2014 bis März 2017 einen Anteil von ca. 68% (958 Patienten) für diesen Subtyp [118], in einer neueren Auswertung 64% [119].

Je nach Quelle und Erhebung werden für Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs Häufigkeiten zwischen 50,6% bis 77% [55,113-114,120-123] der Patientinnen berichtet.

In den aktuellen deutschen Nutzenbewertungen wurde, um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im AWG (fortgeschrittener / metastasierter Brustkrebs) zu gewährleisten, vom G-BA jeweils auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Palbociclib zugrunde gelegte prinzipielle Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017) Bezug genommen [124-125].

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 [126-127].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohem Rezidivrisiko angezeigt [1].

Die Zielpopulation umfasst entsprechend der Zulassung etwa 90% der in die MONARCH-E-Gesamtstudie eingeschlossenen Patienten entsprechend den Patienten mit klinisch-pathologisch erhöhtem Rezidivrisiko (Kohorte 1 der MONARCH-E-Studie) [1].

Es handelt sich somit bei Abemaciclib um eine neue Therapieoption für die adjuvante Behandlung im frühen Tumorstadium, die die bisherige endokrine Standardbehandlung ergänzt und deren Rezidivrisiko vermindert. Mit der Kombination von Abemaciclib mit einer endokrinen Standardtherapie konnte eine signifikante Verbesserung des primären Studienendpunktes IDFS (kombinierter Endpunkt aus lokalem Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, Tod jeglicher Ursache, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom) im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Standardtherapie erreicht werden (primärer Datenschnitt IDFS vom 8.7.2020: Intention to treat (ITT)-Population: Hazard Ratio (HR) 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,713 [0,583;0,871]. Der signifikante Vorteil der Abemaciclib-Therapie zeigte sich auch beim Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) [128]. Die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Abemaciclib für die Endpunkte IDFS und DRFS zeigen sich insbesondere auch für die in Modul 4 präsentierten jeweiligen Ergebnisse der prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen.

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

- einen pathologischen Tumorbefall von  $\geq 4$  ipsilateralen ALN oder
- einen pathologischen Tumorbefall von 1-3 ipsilateralen ALN und mindestens eines der folgenden Kriterien:
  - o Grad 3 Tumor definiert durch einen kombinierten Score von mindestens 8 durch das modifizierte Bloom-Richardson Grading System
  - o Pathologische Primärtumorgröße  $\geq 5$  cm
  - o Ki67-Index  $\geq 20\%$  [129].

Die Zielpopulation von Abemaciclib umfasst erwachsene Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko entsprechend den zuvor genannten Kriterien und schließt sowohl prämenopausale und postmenopausale Frauen als auch Männer ein.

Patientinnen mit ER und / oder PGR-positiven invasiven Tumoren sollen gemäß der deutschen S3-Leitlinie eine endokrine Therapie erhalten. Diese soll erst nach Abschluss einer Chemotherapie begonnen werden, kann aber parallel zur Strahlentherapie erfolgen. Adjuvante endokrine Therapien wie Tamoxifen und Aromatasehemmer können die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% reduzieren [11]. Die endokrine Therapie gilt für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativen Brustkrebs damit als Standardtherapie und wird in der vorliegenden Situation mit hohem Rezidivrisiko um Abemaciclib ergänzt.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Mit ca. 69.900 Neuerkrankungen (bezogen auf das Jahr 2018) jährlich ist Brustkrebs in Deutschland 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. Ca. drei von zehn betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 55 Jahre [2].

In Deutschland weisen gemäß RKI 93% der Frauen bei der Erstdiagnose ein UICC-Stadium I-III auf. Die relativen 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium, Frauen, ICD-10 C50 betragen für die Stadien I, II, III, IV bzw. unbekanntes Stadium 101, 95, 75, 31 bzw. 70% [2]. Entsprechend den Angaben des Krebsregisters des Saarlandes, betrug der Anteil mit Brustkrebs im Frühstadium 92%, am häufigsten wurden duktale invasive Karzinome (71%) diagnostiziert, während der Anteil der Hormonrezeptor-positiven Tumore 72%, der HER2-negativen 76% betrug [130].

### **Prognose**

Ca. 20% der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium erfahren ein Rezidiv innerhalb der ersten zehn Jahre [60]. Verschiedene klinische und / oder pathologische Faktoren einschließlich einer hohen Expression von Ki67 wurden mit einer höheren Rezidivrate assoziiert [18,131].

Ein systematisches Review bzw. eine Meta-Analyse von randomisierten Studien und Real-World-Evidence (RWE)-Studien bei Frauen mit nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium konnte zeigen, dass ca. eine von sechs Frauen ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie erfährt oder verstirbt. Hieraus wird die Notwendigkeit von neuen Therapieoptionen für Patientinnen mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv deutlich [132].

Die Notwendigkeit einer Erweiterung der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten und damit der Perspektive für die Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium ergibt sich aus verschiedenen Faktoren und Perspektiven:

- Häufigkeit der Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen Tumore und Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose
- Rezidivrisiko im Frühstadium, Zeitraum der Rezidive, Übergang in ein metastasiertes, nicht-kuratives Stadium und Entwicklung der (endokrinen) Therapie im Laufe der letzten Jahrzehnte
- Aktuelle Behandlungsmodalitäten gemäß Leitlinien im Frühstadium
- Symptomatik und Lebensqualität bei Brustkrebs im Frühstadium einschließlich des Einflusses der Therapie
- Studienergebnisse der CDK4/6-Inhibitoren in der Adjuvanz

## ***Therapie / Überblick***

### ***Häufigkeit der Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Tumore und Tumorstadium zum Zeitpunkt der Diagnose***

Insgesamt werden ca. 90% der Patienten mit Brustkrebs in frühen Stadien diagnostiziert [58]. Wie zuvor beschrieben ist der Hormonrezeptor-positive, HER2-negative Subtyp mit ca. 70% am häufigsten [133] während lediglich ca. 1% aller Brusttumore bei Männern auftreten [92].

### ***Rezidivrisiko im Frühstadium / Zeitraum der Rezidive, Entwicklung der (endokrinen) Therapie im Laufe der letzten Jahrzehnte***

Die Bewertung des Risikos für ein Rezidiv wird in der klinischen Praxis [133] auf Basis von anatomischen, klinischen und pathologischen Kriterien vorgenommen. Als Goldstandard für die Definition hohes Risiko wurde der Nottingham Prognostic Index verwendet, der Kriterien wie Tumorgröße, Grading und Befall von Lymphknoten als wichtigste Faktoren für die Ermittlung des Rezidivrisikos nennt [134]. Weitere Tools zur Bewertung des Rezidivrisikos unter Einbeziehen von TNM Staging, IHC-Ergebnissen (ER/PR/HER2), Tumorgrading und Biomarker tragen zur Behandlungsentscheidung bei.

Klinische und pathologische Faktoren, die auf ein höheres Risiko für Fernrezidive hinweisen und die Erfordernis einer adjuvanten Therapie schließen z. B. die Primärtumorgröße, das Ausmaß des Befalls der ALN und ein hohes histologisches Grading ein. Zudem bedingen junges Alter, Tumorgrading und Lymphknotenbefall ein höheres Rezidivrisiko bei prämenopausalen Patienten [18].

Eine adjuvante endokrine Therapie im Frühstadium ist bei allen Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status ( $\geq 1\%$  der Tumorzellen) unabhängig vom Einsatz einer Chemotherapie indiziert [18,104].

Für diese Patientengruppe existiert weiterhin ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, da ca. 30% der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs nach einer Therapie mit kurativer Intention mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium erfahren [59]. Dabei erleiden bis zu 20% der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung im Rahmen einer endokrinen Standard-Therapie in den ersten 10 Jahren [60-61] (Vgl. auch Tabelle 3-3).

Die meisten Rezidive treten innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren nach Beginn der Therapie auf, insbesondere jedoch in den ersten 2-3 Jahren nach der Diagnose [135-136]. Die Rezidivrate wird generell innerhalb der ersten fünf Jahre nach Beginn der Therapie je nach Quelle zwischen 8-20% beziffert [137-145]. Bei Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs treten ca. 50% aller Rezidive  $\geq 5$  Jahre nach der initialen Diagnose auf [146].

Der Anteil der Patientinnen mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv, wie sie in der MONARCH-E-Studie definiert bzw. eingeschlossen wurden, wurde entsprechend einer Auswertung der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank auf Basis

von Inzidenz-Zahlen von 2010-2015 sowie basierend auf bestimmten Annahmen für die USA zwischen 10,1%–11,3% aller invasiven Brusttumoren und zwischen 15,2-17,0% für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Stadium I-III geschätzt [147] und liegt damit in der Größenordnung der zuvor aufgeführten Literaturbasierten Rezidivrate.

Eine retrospektive Studie (Flatiron Health electronic health record) untersuchte eine Kohorte mit Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativen Brustkrebs im Stadium I-III, die zwischen 2011-2020 diagnostiziert wurden, operiert und eine adjuvante endokrine Therapie erhalten hatten. Nach klinisch-pathologischen Gesichtspunkten wurden die Patienten in eine Hochrisiko-Gruppe ( $\geq 4$  positive ALN oder 1-3 positive ALN und mindestens eines der folgenden Kriterien: Grad 3 Tumor, Tumorgröße  $\geq 5$  cm oder Ki67  $\geq 20\%$ ) bzw. in eine Niedrigrisiko-Gruppe eingeteilt (Patienten ohne die zuvor genannten Kriterien).

Die Studie ermittelte 557 (13,8%) Patienten für die Hochrisiko-Gruppe und 3.471 (86,2%) für Niedrigrisiko-Gruppe (einschließlich 2.867 N0-Patienten). Das mediane Alter betrug 64 Jahre, 99,2% waren Frauen, 75,6% postmenopausal. Von den 557 Hochrisiko-Patienten wiesen 231 (41,5%)  $\geq 4$  positive ALN auf, 326 (58,5%) hatten 1-3 positive ALN mit zusätzlichen Risikofaktoren: Tumorgröße  $\geq 5$  cm (11,7%), Grad 3 Tumor (32,0%), und / oder Ki67  $\geq 20\%$  (31,6%). Die 2-Jahres-DFS-Rate betrug 88,1% in der Hochrisiko-Gruppe und 97,1% in der Niedrigrisiko-Gruppe, so dass neue Behandlungsoptionen für diese Hochrisiko-Patienten benötigt werden [148].

Die Abbildung 3-1 zeigt auf der Grundlage von SEER-Medicare-Daten die geschätzten jährlichen Hazard Ratio für ein Rezidiv in Abhängigkeit des Tumorstadiums bei Frauen, die zwischen 1991 und 1997 mit Brustkrebs diagnostiziert wurden und einem 10-Jahres-Follow-up. Das Risiko für ein Rezidiv war in den ersten 2-3 Jahren nach der Diagnose am höchsten und nahm dann kontinuierlich ab [136].

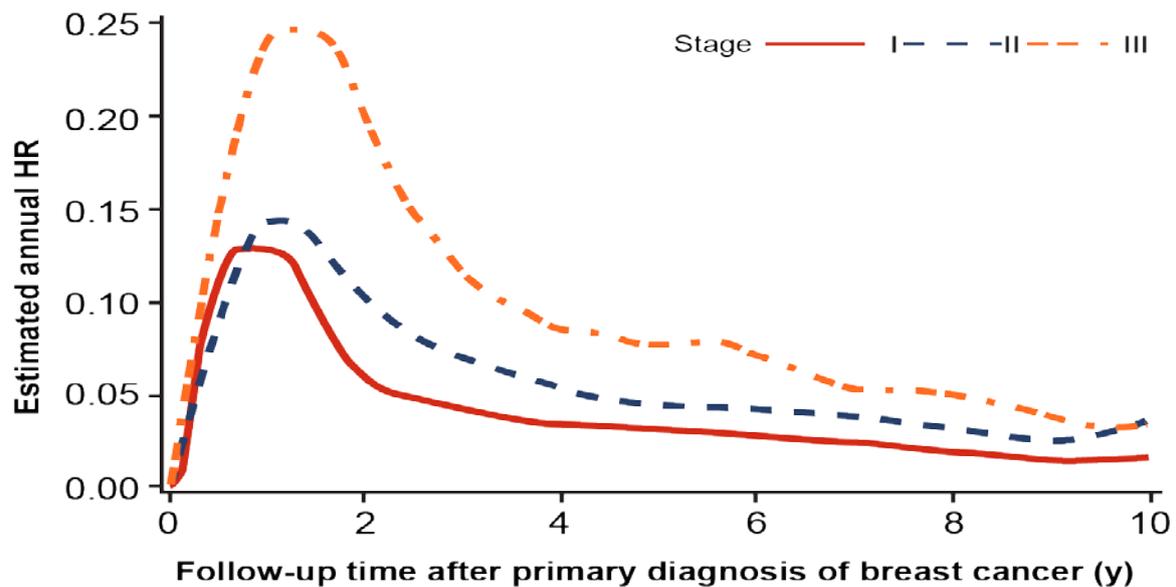


Abbildung 3-1: Risiko des ersten Rezidivs nach der primären Behandlung in Abhängigkeit des Tumorstadiums [136]

Brustkrebsrezidive können lokal (in der Brust, Haut und umgebendes Gewebe der Brustwand), regional (Lymphknoten im Bereich der betroffenen Brust) oder als Fernrezidiv auftreten. 10-20% aller Rezidive werden lokoregionär beobachtet, während 60%-70% Fernmetastasen darstellen. Häufige Lokalisationen von Fernmetastasen sind Knochen (20%–60%), Leber (5%-15%), Lunge (15%–20%) und Hirn (5%–10%) [135].

Nach der Einführung von Tamoxifen in den 1970er-Jahren konnte anschließend mit der Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC)-Studie für Anastrozol eine Reduktion des Risikos für ein Rezidiv oder Tod mit einer absoluten Verbesserung der 3-Jahres-DFS-Rate (89,4% versus 87,4% bei Tamoxifen) in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Frauen mit frühem Brustkrebs gezeigt werden [149-150]. Ein vergleichbarer Nutzen konnte für Letrozol vs. Tamoxifen gezeigt werden [151].

Insgesamt bewirkt eine Front-line-Therapie mit einem Aromatasehemmer bei postmenopausalen Frauen eine signifikante absolute Risikoreduktion eines Rezidivs nach 10 Jahren um 3,6% und eine Verbesserung im Gesamtüberleben um 2,1% im Vergleich mit Tamoxifen [5].

Seit der Einführung der Aromatasehemmer in den frühen 2000er-Jahren konnte für die Therapie des Hormonrezeptor-positiven frühen Brustkrebs jedoch nur kleine Verbesserungen erzielt werden und insbesondere für die Patienten mit hohem Rezidivrisiko wie solchen mit hohem Lymphknotenbefall (4-9 Lymphknoten) mit einem 5-Jahres-Fernrezidiv-Risiko von 22% (DRFS 78%) [152] besteht die Notwendigkeit einer Therapieoptimierung.

Auf Basis des National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-28 und der West German Study Group (WSG) Plan B-Ergebnisse, haben diese Patienten mit klinischen und pathologischen Faktoren, die denen der in die MONARCH-E-Studie eingeschlossenen vergleichbar sind, eine 5-Jahres-IDFS-Rate von 80%-85% (Rezidivrisiko von mindestens 15% in fünf Jahren) [153-154].

Durch die Verwendung von Ki67 als zusätzliches Kriterium zu klinischen und/oder pathologischen Faktoren, können Patienten mit frühem Brustkrebs und einem hohen Risiko für ein Rezidiv identifiziert, die von einer Therapie mit Abemaciclib in diesem Setting profitieren können. Das Ki67-Antigen wird durch das MKI67-Gen kodiert und stellt ein nukleäres Protein dar, das in allen Phasen des Zellzyklus mit Ausnahme von G0 exprimiert wird, als ein Marker der Zellproliferation angesehen wird und eine wichtige Rolle als unabhängiger prognostischer Faktor bei frühem Brustkrebs spielt [131]. Für den Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen frühen Brustkrebs wurde für hohe Ki67-Werte eine Assoziation mit einem höheren Rezidivrisiko [155-156], für Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs für Patienten mit Ki67-Werten  $\geq 20\%$  eine höhere Rezidivrate nach einer adjuvanten endokrinen Therapie gezeigt [157-158].

Insgesamt sind Ki67-Werte von 10%–20% Indikatoren für ein intermediäres Risiko, solche mit 20%–29% für eine Hochrisiko-Gruppe [159]. Gemäß der St. Gallen Internationalen Expertengruppe zur Therapie des primären Brustkrebs (2015) wurde ein Ki67 im Bereich 20%-29% als Hinweis für eine Hochrisiko-Gruppe akzeptiert, die für eine adjuvante Chemotherapie geeignet erscheint [91]. Im Rahmen der St. Gallen Konsensus Diskussion 2021 befürwortet eine Mehrheit für ER-positiven, HER2-negativen T1–2 N0–1 Brustkrebs eine Chemotherapie bei einem Ki67  $\geq 30\%$ , während bei ER-positivem, HER2-negativem Brustkrebs Ki67 bei allen Patienten getestet werden sollte (61% des Panels) [160].

Das Rezidivrisiko ist insgesamt höher für solche Patienten mit einem hohen klinischen oder mit pathologischen Risikofaktoren, insbesondere während der ersten Jahre der adjuvanten endokrinen Therapie [161].

Zusammenfassend zeigen RWE-Daten, dass eine von sechs Frauen ein Rezidiv innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie erfährt oder verstirbt und damit die Notwendigkeit von neuen Therapieoptionen für Patientinnen mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv [132], um insbesondere frühe Rezidive und Fernmetastasen zu verhindern.

### **Zusammenfassung der zurzeit (z. Z.) zur Verfügung stehenden grundsätzlichen Therapiemöglichkeiten beim frühen Brustkrebs**

*Empfehlungen der AGO, 2021: Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome*

Entsprechend den AGO-Empfehlungen 2021 wird die adjuvante endokrine Therapie in die initiale Therapie (Jahre 1–5) und die EAT (Jahre 6–10) unterschieden. Die Standard-Therapiedauer der adjuvanten Therapie beträgt fünf Jahre, die EAT erfolgt nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.

Empfehlungen für die adjuvante endokrine Therapie bei prämenopausalen Patientinnen (Jahre 1-5):

- Tamoxifen 5 Jahre (niedriges Rezidivrisiko) (1a)
- Tamoxifen + OFS 2-5 Jahre (höheres Rezidivrisiko) (2b)
- Aromatasehemmer + OFS über 5 Jahre (höheres Rezidivrisiko) (1b)
- GnRH-Agonist-Monotherapie (bei relevanten Kontraindikationen für Tamoxifen, gegenüber keiner Therapie) (1a)

Empfehlungen für die adjuvante endokrine Therapie bei postmenopausalen Patientinnen (Jahre 1-5):

- Aromatasehemmer für die ersten 5 Jahre (1a)
- NSAI bei lobulärem Karzinom (2b) bzw. bei hohem Rezidivrisiko (2b)
- Sequentielle Therapie für die ersten 5 Jahre (die endokrine adjuvante Therapie postmenopausaler Patientinnen sollte in den ersten 5 Jahren für 2–3 Jahre einen Aromatasehemmer enthalten): Tamoxifen (2–3 Jahre) gefolgt von Aromatasehemmer bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren (1a); Aromatasehemmer (2–3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren (1b)
- Tamoxifen 20 mg / Tag für die ersten 5 Jahre (Eine Monotherapie mit Tamoxifen kann im Einzelfall in Abhängigkeit vom Alter, Rückfallrisiko und Kontraindikationslage eingesetzt werden)
- Bei erhöhtem Rückfallrisiko und Charakteristika der Patientinnen analog zu den Studien, wird Abemaciclib für 2 Jahre (2b, AGO-Empfehlungsgrad +/-) in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie aufgeführt [104]. Die AGO-Empfehlungen für Abemaciclib basieren dabei auf einem früheren Datenschnitt der MONARCH-E-Studie. Der primäre aktuelle und reifere für das vorliegende Nutzendossier herangezogene Datenschnitt umfasst einen deutlich längeren Beobachtungszeitraum von ca. 27 Monaten [162], der auch die Grundlage für die europäische Zulassung [1] darstellt.

### *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*

Die deutsche S3-Leitlinie berücksichtigt für die Entscheidung über Notwendigkeit und Art der adjuvanten Therapie adjuvanten Brustkrebstherapie Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Hormonrezeptorstatus, HER2-Status, Menopausenstatus und Alter als wichtigste Faktoren.

Als Indikationen für eine adjuvante Chemotherapie werden genannt:

- bei HER2-positiven Tumoren die simultane Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer (neo)adjuvanten Chemotherapie
- bei endokrin nicht sensitiven Tumoren (ER- und PgR-negativ)

- bei fraglich endokrin sensitiven Tumoren
- bei nodal-positiven Tumoren (innerhalb von Studien wird derzeit evaluiert, ob bei Patientinnen mit niedrigem Nodalbefall (1–3 befallene Lymphknoten und günstiger Tumorbiologie (Luminal A) auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann)
- G3-Tumore
- oder junges Erkrankungsalter (<35 Jahre)

Generell sollen Patientinnen mit östrogen- und / oder PGR-positiven ( $\geq 10\%$  PGR-positive Tumorzellkerne) invasiven Tumoren eine endokrine Therapie erhalten. Die endokrine Therapie soll dabei erst nach Abschluss der Chemotherapie begonnen werden, kann jedoch parallel zu einer Strahlentherapie erfolgen. Tamoxifen und Aromatasehemmer können die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs signifikant um relativ ca. 40% und die Wahrscheinlichkeit des Versterbens um relativ ca. 30% reduzieren.

Die empfohlene Behandlung von fünf Jahren wird jedoch nur von der Hälfte der Frauen durchgeführt.

Bei Patientinnen mit einem schwach ER-positiven Brustkrebs (1-9% gefärbte Tumorzellkerne) sollte eine zusätzliche adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erwogen werden.

Prinzipiell soll nach einer 5-jährigen Tamoxifen-Therapie für jede Patientin mit ER-positivem Brustkrebs die Indikation zu einer erweiterten endokrinen Therapie geprüft werden und die Indikationsstellung in der Abwägung des Rückfallrisikos und den therapieassoziierten NW erfolgen (Empfehlungsgrad B).

Bei der Wahl der endokrinen Therapie soll zudem der aktuelle Menopausenstatus beachtet werden. Zuverlässige diagnostische Instrumente zur Vorhersage einer späten Metastasierung (nach Jahr fünf), liegen z. Z. nicht vor [11].

#### *prämenopausale Patientinnen:*

- Bei prämenopausalen Patientinnen soll eine Tamoxifen-Therapie (20 mg / Tag) für mindestens fünf Jahre bzw. in Abhängigkeit des Rezidivrisikos über eine Zeitdauer von 5-10 Jahren bzw. bis zum Rezidiv durchgeführt werden. Die Indikation der erweiterten Therapie ist vom Rezidivrisiko und Wunsch der Patientin abhängig (Empfehlungsgrad A).

Bei Patientinnen mit erhöhtem Risiko, die nach abgeschlossener Chemotherapie noch prämenopausal sind, kann unter Ausschaltung der Ovarfunktion ein Aromatasehemmer eingesetzt werden.

Die alleinige Ovarialsuppression kann entweder durch Gabe eines GnRH-Agonisten oder durch eine bilaterale Ovariectomie für prämenopausale Frauen in Betracht gezogen werden, die kein Tamoxifen erhalten können oder wollen.

Bei Einsatz eines Aromatasehemmers soll eine Ovarialsuppression obligat erfolgen.

*postmenopausale Patientinnen:*

- Die adjuvante endokrine Therapie für postmenopausale Patientinnen mit ER-positivem Brustkrebs sollte einen Aromatasehemmer enthalten (Empfehlungsgrad B).

In Meta-Analysen zeigten sich für die Endpunkte Gesamtüberleben und das DFS eine Überlegenheit der adjuvanten Aromatasehemmer-Therapie allein oder in Sequenz mit Tamoxifen im Vergleich zu einer alleinigen Tamoxifen-Therapie.

Bei jüngeren postmenopausalen Patientinnen, die bereits eine endokrine Therapie mit einem Aromatasehemmer in den ersten fünf Jahren erhalten und gut vertragen hatten, kann eine EAT mit einem Aromatasehemmer unter bestimmten Umständen (erhöhtes Rezidivrisiko z. B. bei positivem Nodalstatus, keine Osteopenie bzw. Osteoporose) erwogen werden.

*Männer*

- Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs sollen eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen in der Regel über fünf Jahre erhalten. Für eine Behandlung über fünf Jahre hinaus liegen keine Daten vor, diese kann jedoch in Einzelfällen in Betracht gezogen werden [11].

*ESMO Clinical Practice Guideline*

Die aktuellen ESMO Clinical Practice Leitlinien für Brustkrebs im Frühstadium aus 2019 geben die folgenden grundsätzlichen Empfehlungen zur systemischen (neo)adjuvanten Therapie:

Die Entscheidung über eine (neo)adjuvante systemischen Behandlung sollte basierend auf der voraussichtlichen Sensitivität der jeweiligen Behandlungsart, deren Nutzen und dem individuellen Risiko für ein Rezidiv vorgenommen werden sowie die Toxizitäten der Therapie, das biologische Alter, Gesundheitszustand, Komorbiditäten und Präferenzen der Patienten berücksichtigen.

Eine endokrine Therapie sollte bei allen luminal-like Tumoren gegeben werden (alleinige endokrine Therapie in der Mehrzahl der Fälle). Die Indikation für eine Chemotherapie ist dabei entsprechend dem individuellen Rezidivrisiko, der Tumorlast sowie der biologischen Aggressivität (Grading, Proliferation, Gefäßinvasion), Ansprechen auf die endokrine Therapie und den Patientenpräferenzen zu stellen, wobei die Mehrzahl der luminal A-like Tumoren keine Chemotherapie erfordert.

Für luminal B-like (HER2-negative) Tumore wird eine Chemotherapie gefolgt von einer endokrinen Therapie empfohlen, für luminal B-like (HER2-positive) Tumore eine Chemotherapie mit einer anti-HER2-Therapie gefolgt von einer endokrinen Therapie.

In Abhängigkeit des Menopausenstatus werden zusammenfassend die folgenden Therapien genannt:

#### *prämenopausale Patientinnen*

- Eine Tamoxifen-Therapie für 5–10 Jahre ist die Standardbehandlung (I, A).
- Wenn Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre der Tamoxifen-Therapie postmenopausal werden, sollte ein Wechsel auf Letrozol in Betracht gezogen werden (II, A).
- Bei Patientinnen, die eine Chemotherapie benötigen und die eine Menstruation haben, sollte die Kombination einer OFS mit einer endokrinen Therapie in Betracht gezogen werden (I, A).
- Tamoxifen kann bei Hochrisiko-Patientinnen durch einen Aromatasehemmer ersetzt werden (mit OFS) (I, A).
- Die Bedeutung einer OFS bei Patientinnen <35 Jahren die keine Chemotherapie benötigen, ist unklar, nach Studiendaten die effektivste endokrine Therapie (in Kombination mit OFS) zu bevorzugen (III, A)

#### *postmenopausale Patientinnen*

- Aromatasehemmer (nicht-steroidal und steroidal) und Tamoxifen sind die Standardtherapie (I, A).
- Aromatasehemmer können als initiale Therapie (upfront, NSAI und Exemestan), nach 2–3 Jahren Tamoxifen (NSAI und Exemestan) oder als erweiterte adjuvante Therapie nach fünf Jahren Tamoxifen (Letrozol und Anastrozol) gegeben werden (I, A).
- Eine EAT sollten mit allen Patienten diskutiert werden, mit Ausnahme von solchen mit einem sehr niedrigen Rezidivrisiko (I, A). Es gibt lediglich einen geringen Nutzen einer Therapie mit Aromatasehemmern über fünf Jahre hinaus (I, C)

#### *Männer*

- Bei der Mehrzahl der Brustkrebsfälle handelt es sich um duktales invasives Karzinome vom luminal-like Typ.
- Tamoxifen ist die Standardtherapie (IV, A), während Aromatasehemmer aufgrund geringerer Wirksamkeit nicht als Monotherapie verwendet werden sollen (IV, E) [53].

#### ***Symptomatik und Lebensqualität einschließlich des Einflusses der Therapie bei Patientinnen im Frühstadium und daraus resultierender therapeutischer Bedarf***

Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium haben eine schlechtere QoL verglichen mit Frauen ohne Brustkrebs [163-164]. Die QoL verschlechtert sich bei Wechsel von einem Tumorstadium zum nächsten (Korrelation mit Tumorgöße und Nodalstatus) [163].

Entsprechend einer multinationalen Umfrage aus 2019 in sieben Ländern einschließlich Deutschland bei 2.327 Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Stadium I-III, die entweder eine adjuvante Therapie erhielten oder unter Surveillance waren, ist die QoL unter krankheitsfreien Patienten hoch, mit einem mittleren Fragebogen der EuroQoL-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D-VAS) Scores: 74,9 (aktive Behandlung) bzw. 74,5 (Surveillance) [165].

Auf der Grundlage demographischer und klinischer Informationen von Krankenakten von erwachsenen Patienten aus sieben Ländern einschließlich Deutschland, die eine adjuvante Therapie für Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium erhielten, wurde im Zeitraum Juni bis Oktober 2019 die Arbeitsproduktivität und die Verschlechterung der Aktivität ausgewertet. Dabei wurden Patienten eingeschlossen, die eine adjuvante Therapie erhalten, diese bereits ohne Rezidiv durchgeführt hatten (Surveillance) oder ein Rezidiv während der adjuvanten Therapie hatten.

Von den 1143 Patienten, die den Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) Fragebogen komplettierten, befanden sich 76% in der adjuvanten Gruppe, 21% in der Surveillance-Gruppe und 4% in der Gruppe mit Rezidiv. 99% waren Frauen und das mittlere Alter betrug 59 Jahre, die Mehrzahl der Patienten war im Stadium II oder III (69%), die mittlere Tumorgöße betrug 2,4 cm, 30% waren nodal positiv, 18% hatten einen Grad 3 Tumor. Die mittlere Verschlechterung der Aktivität bei Brustkrebs im Frühstadium betrug 37%, wobei die Patienten in der adjuvanten und Surveillance-Gruppe eine geringere Verschlechterung der Aktivität berichteten (je 37%) als in der Gruppe mit Rezidiv (47%). Patienten, die ein Rezidiv während der adjuvanten Therapie hatten, berichteten einen größeren Verlust der Arbeitsproduktivität sowie eine Verschlechterung der Aktivität als solche, die eine adjuvante Therapie erhielten oder unter Surveillance waren [166].

Entsprechend einem systematischen Review der Literatur zu Health Utilities zur Erfassung des Gesundheitsstatus von Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs, unterschied sich der Gesundheitsstatus bei den Patienten nach Krankheitsstadium, Behandlungsmodalitäten und den damit verbundenen Toxizitäten. Die Health Utilities waren am höchsten für das krankheitsfreie Stadium, solche, die für Rezidive- speziell metastasierende – berichtet wurden, waren am niedrigsten [167].

Der Einfluss einer endokrinen Therapie auf die QoL von postmenopausalen Patientinnen unter einer endokrinen Therapie wurde in der adjuvanten Brustkrebsstudie ATAC untersucht.

Dabei zeigte sich unter einer 2-jährigen Behandlung mit Anastrozol, Tamoxifen oder der Kombination ein vergleichbarer Einfluss auf die QoL mit einer allmählichen Verbesserung im Laufe der Zeit. Symptome, die mit der endokrinen Therapie assoziiert waren, nahmen initial zu (innerhalb von drei Monaten) und besserten bzw. stabilisierten sich teilweise während der Zeit von zwei Jahren [168].

Die Adhärenz auf eine adjuvante endokrine Therapie bei Brustkrebspatienten kann generell als suboptimal bezeichnet werden [169].

NW, die mit einer adjuvanten endokrinen Therapie assoziiert waren und die Adhärenz potentiell beeinflussen, schließen ein: Hitzewallungen, Fatigue, Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgie, ein Einfluss auf die kognitive Funktion und Sexualfunktion, ein milder Verlust an Knochenmasse, Osteoporose [170].

Therapiemodalitäten und Patientencharakteristika bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium in einem „Real-World-Setting“ wurden im Rahmen der ADELPHI-Studie (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien, USA und Japan) mit der Auswertung von Krankenakten untersucht.

Die befragten Ärzte sahen den größten derzeitigen ungedeckten Bedarf bei den Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen Patienten mit hohem oder intermediären Risiko in Behandlungsoptionen, um besser eine Progression zu verhindern, bei adjuvanten Therapien für Patienten mit endokriner Resistenz und dem Ersatz einer Chemotherapie durch eine besser verträgliche zielgerichtete Therapie. Eine bessere Verträglichkeit wurde für Patienten mit niedrigerem Risiko genannt.

Die meisten im Rahmen der ADELPHI-Studie dokumentierten Patienten wurden im Stadium I oder II diagnostiziert, ein Drittel der nodal-positiven Patienten im Stadium III. 30% der Patienten waren prämenopausal, 70% postmenopausal. Das mittlere Alter der nodal-positiven Patienten beim ersten Auftreten von Brustkrebs-Symptomen betrug 58 Jahre (Deutschland: 56 Jahre; n=259). Ca. die Hälfte der Patienten wurde bzgl. der Ki67-Expression getestet (Deutschland: n=400 Patienten, davon 397 Frauen; 62% Ki67-Testung).

Als häufigste Attribute für die Wahl eines adjuvanten Therapieregimes wurden ein Nutzen bzgl. des Gesamtüberleben und des Progressionsfreien Überlebens (PFS) angegeben.

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung hatten ca. zwei Drittel der Patienten eine Behandlung mit einer endokrinen Therapie und ca. die Hälfte mit einer Chemotherapie erhalten. Patienten, die als solche mit hohem Risiko eingestuft wurden, erhielten doppelt so häufige eine Chemotherapie als erste adjuvante Therapie im Vergleich zu Patienten mit niedrigem / intermediären Risiko.

Zum Zeitpunkt der initialen Diagnose, hatten die Hälfte der Patienten Knoten in der Brust oder unter den Armen, während ein Viertel der Patienten keine Symptome berichtete, bei Patienten mit nodal-positiven Tumoren berichteten zwei Drittel über Knoten und ca. ein Fünftel über keine Symptome [72].

#### *Ergebnisse der CDK4/6-Inhibitoren in der Adjuvanz*

Im metastasierten Stadium zeigt die Kombination von CDK4/6-Inhibitoren mit einer endokrinen Therapie beim Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen Brustkrebs einen signifikanten Vorteil beim PFS und beim Gesamtüberleben im Vergleich zu einer endokrinen Monotherapie und wird als neuer Therapiestandard in der Erstlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Brustkrebs angesehen. Beim frühen Mammakarzinom lag eine Zulassung der kombinierten endokrinen Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren bisher nicht vor. In Anbetracht der

Ergebnisse bei Fernmetastasierung und eines hohen Rezidivrisikos beim Brustkrebs im Frühstadium von 20% in zehn Jahren wurden deshalb die drei CD4/6-Inhibitoren in drei adjuvanten Phase-III-Studien in diesem Stadium untersucht.

Die drei Studien unterscheiden sich teilweise in ihren Einschlusskriterien, der Dauer der CDK4/6-Therapie und der aktuellen Follow-up-Zeit der Studien [171].

Für Palbociclib konnte dabei weder in der PALLAS-Studie noch in der PENELOPE-B-Studie eine signifikante Verlängerung des IDFS erzielt werden.

Die PALLAS-Studie ist eine laufende, offene, randomisierte Phase-III-Studie mit Patienten im Stadium II–III und histologisch bestätigtem Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen innerhalb von 12 Monaten nach der initialen Diagnose. Sie erhielten entweder zwei Jahre Palbociclib (125 mg, Tag 1–21) mit einer fortgeführten endokrinen Standardtherapie nach Wahl des Arztes oder eine adjuvante endokrine Standardtherapie alleine. Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse, führte eine zweijährige adjuvante Therapie mit Palbociclib nicht zu einer Verbesserung des IDFS im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie alleine [172].

Auch in der PENELOPE-B-Studie (Phase-III-Studie mit Palbociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs und mit hohem Risiko für ein Rezidiv nach neoadjuvanter Chemotherapie) konnte keine signifikante Verlängerung des primären Studienendpunktes IDFS durch die zusätzliche einjährige Therapie mit Palbociclib erreicht werden (HR: 0,93, p=0,53) [171].

Die NATALEE-Studie mit Ribociclib in der Adjuvanz ist noch nicht abgeschlossen [173].

Die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie MONARCH-E untersucht Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko eines Rezidivs. Der primäre Endpunkt der Studie, eine statistisch signifikante Verbesserung des IDFS wurde in einer geplanten Interimsanalyse erreicht [174].

In der gemäß Studienprotokoll finalen Auswertung des Endpunktes IDFS vom 8.7.2020 zeigt sich für die ITT-Population erneut eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des IDFS mit einer HR 95%-KI: 0,713 [0,583;0,871] wie auch des DRFS (HR 95%-KI: 0,687 [0,551;0,858]) im Vergleich zu einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie [128]. Dieses resultiert in einer klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos der Entwicklung von Fernmetastasen [171]. Zudem zeigte sich insgesamt ein der endokrinen Standardtherapie vergleichbarer Einfluss auf QoL bzw. Symptomatik [128]. Diese Ergebnisse werden bestätigt durch den aktuellen und reiferen für das vorliegende Nutzendossier herangezogenen Datenschnitt [162], der einen deutlich längeren Beobachtungszeitraum von ca. 27 Monaten umfasst und für die entsprechenden Endpunkte IDFS und DRFS statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Vorteile für Abemaciclib sowohl für die ITT-Population

[162] als auch für die in Modul 4 präsentierten prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen nachweist. Zudem wird in diesen Analysen ein der endokrinen Standardtherapie vergleichbarer Einfluss auf QoL und Symptomatik bestätigt.

Abemaciclib ist damit aktuell der einzige CDK4/6-Inhibitor, der in der adjuvanten Therapie bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko einen signifikanten Vorteil beim IDFS zeigen konnte.

### *Zusammenfassung*

In der ADELPHI-Studie wurde der größte ungedeckte Bedarf bei den Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen Patienten mit hohem oder intermediären Risiko gesehen. Als Ziele für neue Behandlungsoptionen werden in der Adjuvanz die Verhinderung der Krankheitsprogression, Therapien für Patienten mit endokriner Resistenz sowie der Ersatz einer belastenden Chemotherapie durch eine besser verträgliche zielgerichtete Therapie festgehalten.

Insgesamt erfahren ca. 30% der Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium ein Rezidiv. Die Patientinnen rezidivieren trotz einer primären Therapie mit kurativer Intention für Brustkrebs im Frühstadium und der derzeitigen Praxis einer adjuvanten Chemotherapie zur Verhinderung der Ausbreitung von Mikrometastasen bei Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv sowie dem Einsatz einer endokrinen Therapie bei Hormonrezeptor-positiven Tumoren.

Die Verhinderung dieser Rezidive in der beschriebenen Hochrisiko-Gruppe bleibt weiterhin eine Herausforderung und gleichzeitig die Möglichkeit für neue zielgerichtete Therapien wie den CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib, um in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Therapie das Risiko für ein Rezidiv bzw. das Auftreten einer invasiven Erkrankung zu reduzieren und folglich auch die damit verbundene Mortalität beeinflussen könnten.

Wie vom G-BA in verschiedenen Bewertungen für das entsprechende AWG im Frühstadium der Erkrankung beschrieben, bedeutet ein Rezidiv grundsätzlich in der Konsequenz, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs wurde als patientenrelevanter Endpunkt bewertet und die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar [175-176]. Entsprechend einem Panel von Brustkrebsexperten, die das Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials (STEEP)-System entwickelt haben, stellt ein Fernrezidiv eine lebensbedrohliche Erkrankung dar, die stark mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert [177].

Dieser bestehende Bedarf kann durch Abemaciclib basierend auf den Ergebnissen der MONARCH-E-Studie gedeckt werden, die eine statistisch signifikante Verbesserung des IDFS und DRFS mit einer klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos der Entwicklung von Fernmetastasen im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie zeigen [128].

Diese Ergebnisse zeigen sich zusätzlich zur ITT-Population auch in den Auswertungen der in Modul 4A dargestellten prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen der MONARCH-E-Studie mit einer statistisch signifikanten Verbesserung von sowohl IDFS, der Rezidivrate als auch DRFS bei einem der endokrinen Standardtherapie vergleichbaren Einfluss auf QoL bzw. Symptomatik.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

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

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

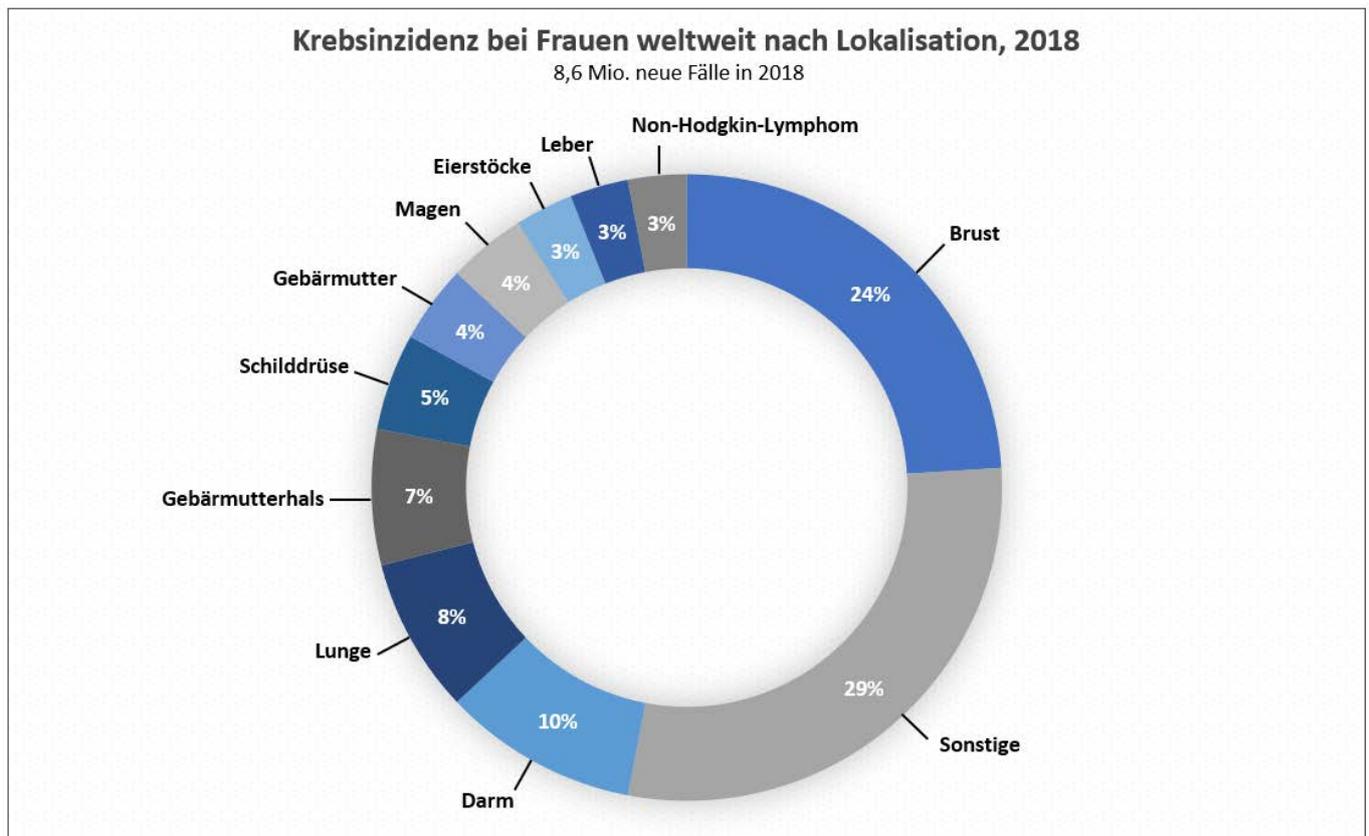


Abbildung 3-2: Weltweite Krebsinzidenz bei Frauen 2018 [178-179]

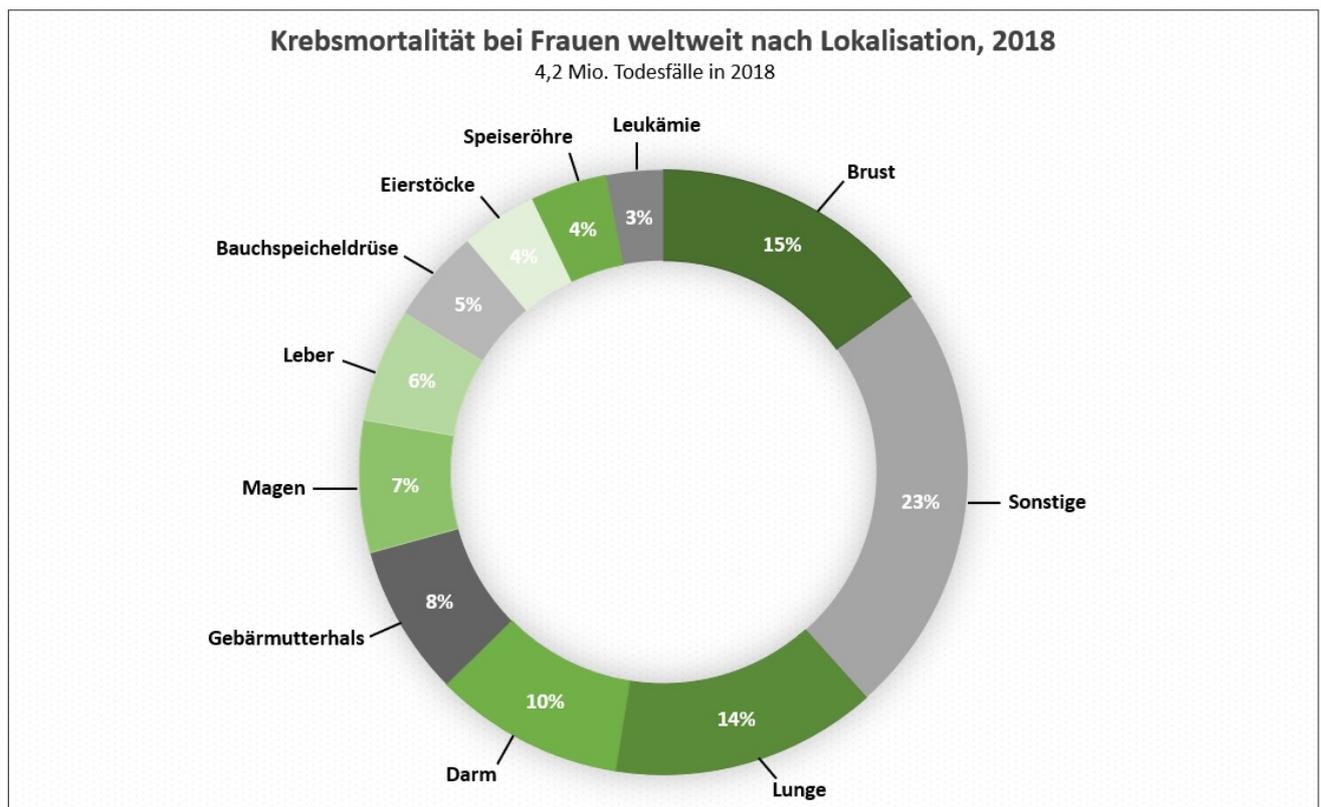


Abbildung 3-3: Weltweite Krebsmortalität bei Frauen 2018 [178-179]

Entsprechend einer populationsbasierten Auswertung steigt die weltweite Inzidenz und Mortalität von Brustkrebs für prä- und postmenopausale Frauen an. Bei ca. 645.000 prämenopausalen und 1,4 Millionen postmenopausalen Frauen wurde 2018 weltweit Brustkrebs diagnostiziert, mit mehr als 130.000 bzw. 490.000 Todesfällen in den beiden menopausalen Gruppen [180].

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

Brustkrebs in Deutschland ist mit ca. 69.900 Neuerkrankungen (bezogen auf das Jahr 2018) jährlich ebenfalls die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, hinzu kommen noch mindestens 6.000 in situ Tumore (DCIS). Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Die 5-Jahres-Prävalenz wird vom RKI für Frauen mit 304.100, für Männer mit 2.800 angegeben [2].

Tabelle 3-4: Epidemiologische Maßzahlen des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) in Deutschland im Jahr 2017 und 2018 [2]

<b>Epidemiologische Maßzahlen</b>	<b>2017</b>		<b>2018</b>		<b>Prognose 2022</b>	
	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Männer</b>
Neuerkrankungsrate	69.390	690	69.900	720	66.800	770
Rohe Neuerkrankungsrate <sup>1</sup>	165,7	1,7	166,4	1,8	158,0	1,9
Standardisierte Neuerkrankungsrate <sup>1,2</sup>	111,7	1,1	112,6	1,1	105,6	1,1
Mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	65	72	64	71	-	-
<b>Mortalität</b>	<b>2017</b>		<b>2018</b>		<b>2019</b>	
Sterbefälle	18.401	192	18.591	195	18.519	193
Rohe Sterberate	43,9	0,5	44,3	0,5	44,0	0,5
Standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	22,9	0,3	22,8	0,3	22,3	0,3
Mittleres Sterbealter	76	77	76	76	76	75
					-	-

Epidemiologische Maßzahlen	2017		2018		Prognose 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
<b>Prävalenz und Überlebensraten</b>	<b>5 Jahre</b>					
	Frauen	Männer	-	-	-	-
Prävalenz	304.100	2.800	-	-	-	-
Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>4</sup>	79 (77–81)	68	-	-	-	-
Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>4</sup>	88 (86–89)	84	-	-	-	-
<b>Prävalenz und Überlebensraten</b>	<b>10 Jahre</b>					
	Frauen	Männer	-	-	-	-
Prävalenz	559.300	4.700	-	-	-	-
Absolute Überlebensrate (2017-2018) <sup>4</sup>	67 (63–69)	53	-	-	-	-
Relative Überlebensrate (2017-2018) <sup>4</sup>	83 (79–85)	83	-	-	-	-
Abkürzungen:						
<sup>1</sup> je 100.000 Personen, <sup>2</sup> alterstandardisiert nach alter Europabevölkerung, <sup>3</sup> Median, <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						

### Inzidenz von Brustkrebs

Laut der Datenauswertung des Zentrums für Krebsregister (ZfKD) sind im Jahr 2018 69.900 Frauen und 720 Männer neu an Brustkrebs erkrankt. Die rohe Erkrankungsrate liegt demnach bei Frauen bei 166,4 und bei Männern bei 1,8 jeweils je 100.000 Personen [2].

Das ZfKD lässt weitere detaillierte Analysen zu. So ist der Tabelle 3-5 die Inzidenz in Deutschland, unterteilt nach Frauen und Männern über die aktuell vorliegenden fünf Jahre (2014-2018) zu entnehmen. Die Inzidenz ist in diesem Fall als die Anzahl der Neuerkrankungen mit Brustkrebs pro Jahr definiert. Es ist zudem zu erkennen, dass die Neuerkrankung bei beiden Geschlechtern mit steigendem Alter zunimmt [181].

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

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

Abkürzungen:  
<sup>1</sup> w: weiblich; m: männlich

Neben den geschlechts- und altersabhängigen Unterschieden bzgl. der Neuerkrankungen, hat bei Frauen zusätzlich das in den 2000er-Jahren eingeführte Mammografie-Screening einen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenzzahlen. Zwischen den Jahren 2005-2009 hat das Mammografie-Screening-Programm bei den Frauen zwischen 50 und 69 Jahren zu einem zunächst deutlichen Anstieg der Neuerkrankungsrate geführt. Insgesamt hat das Mammografie-Screening-Programm in Deutschland jedoch zu einer Reduktion der Brustkrebsinzidenz in späteren Tumorstadien und einer Reduktion der Brustkrebsmortalität in Deutschland beigetragen [182].

### Prävalenz in Deutschland

Die Daten des ZfKD geben auch eine Übersicht über die Prävalenz in Deutschland. Mit der rohen Rate der 2- bzw. 5-Jahres-Prävalenz lassen sich die lebenden Personen mit Brustkrebs darstellen, deren Diagnose zwei bzw. fünf Jahre oder weniger zurück liegt – bezogen pro 100.000 Personen. Die Tabelle 3-6 zeigt, wie zuvor bei der Inzidenz, die aktuell vorliegenden fünf Jahre (2014-2018) unterteilt nach Frauen und Männern [183-184].

Die altersspezifischen Erkrankungsrate werden in Abbildung 3-4 dargestellt.

Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C50, Deutschland 2017–2018  
je 100.000

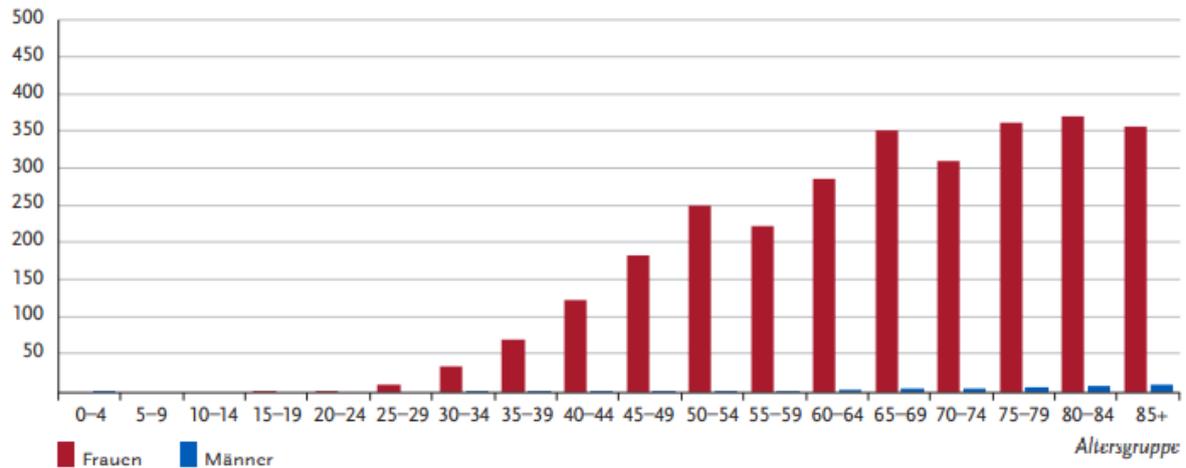


Abbildung 3-4: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C50 [2]

Tabelle 3-6: 2-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate [183]

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

Abkürzungen:

<sup>1</sup> w: weiblich; m: männlich

Tabelle 3-7: 5-Jahres-Prävalenz in Deutschland, rohe Rate [184]

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

Abkürzungen:  
<sup>1</sup> w: weiblich; m: männlich

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

Prognosen für die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland können u. a. auf Basis öffentlich zugänglicher Daten, z. B. des ZfKD und Daten zur Bevölkerungsentwicklung des statistischen Bundesamtes mit einigen Unsicherheiten vorgenommen werden. Im Dossier zur Nutzenbewertung zu Neratinib [185] wurde eine entsprechende Prognose der Inzidenz und 2- und 5-Jahres-Prävalenz bis 2027 dargestellt.

Der Ansatz basierte überwiegend auf den hier bereits verwendeten Daten des ZfKD und der aktuellen Daten der Koordinierten Bevölkerungsberechnung (G1-L1W1) des statistischen Bundesamtes [186].

Nutzt man diese Methodik und die entsprechenden Annahmen, ergeben sich folgende Werte für die Brustkrebs-Inzidenz (Tabelle 3-8) bzw. 2- und 5-Jahres-Prävalenz (Tabelle 3-9) [187-188] für die Jahre bis 2027:

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

		2022	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Bevölkerung</b> (x 1000) <sup>1</sup>	Frauen	42.274	42.281	42.268	42.234	42.178	42.102
	Männer	41.254	41.276	41.277	41.257	41.215	41.153
<b>Inzidenz<sup>2</sup></b> <b>(Rohe Rate)</b>	Frauen	166,4	166,4	166,4	166,4	166,4	166,4
	Männer	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8
<b>Inzidenz<sup>3</sup></b> <b>(Fallzahl)</b>	Frauen	70.343	70.356	70.334	70.277	70.184	70.058
	Männer	742	743	743	743	742	741
<b>Gesamt</b>		71.085	71.099	71.077	71.020	70.926	70.799
Abkürzungen: 1: Referenz [186] 2: Fortschreiben der in 2018 beobachteten Inzidenz 3: eigene Berechnung							

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

		2022	2023	2024	2025	2026	2027
<b>Bevölkerung (x 1000)<sup>1</sup></b>	Frauen	42.274	42.281	42.268	42.234	42.178	42.102
	Männer	41.254	41.276	41.277	41.257	41.215	41.153
<b>2-Jahres- Prävalenz<sup>2</sup> (Rohe Rate)</b>	Frauen	309,2	309,2	309,2	309,2	309,2	309,2
	Männer	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
<b>2-Jahres- Prävalenz<sup>3</sup> (Fallzahl)</b>	Frauen	130.711	130.733	130.693	130.588	130.414	130.179
	Männer	1.279	1.280	1.280	1.279	1.278	1.276
<b>Gesamt</b>		131.990	132.013	131.973	131.867	131.692	131.455
<b>Bevölkerung (x 1000)<sup>1</sup></b>	Frauen	42.274	42.281	42.268	42.234	42.178	42.102
	Männer	41.254	41.276	41.277	41.257	41.215	41.153
<b>5-Jahres- Prävalenz<sup>2</sup> (Rohe Rate)</b>	Frauen	723,1	723,1	723,1	723,1	723,1	723,1
	Männer	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8	6,8
<b>5-Jahres- Prävalenz<sup>3</sup> (Fallzahl)</b>	Frauen	305.683	305.734	305.640	305.394	304.989	304.440
	Männer	2.805	2.807	2.807	2.805	2.803	2.798
<b>Gesamt</b>		308.488	308.541	308.447	308.199	307.792	307.238
Abkürzungen: 1: Referenz [186] 2: Fortschreiben der in 2018 beobachteten Prävalenz 3: eigene Berechnung							

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	Prämenopausale Frauen <sup>1</sup>	2.363 – 4.130
	Postmenopausale Frauen	4.474 – 5.219
	Männer	76 – 86
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv <sup>1</sup> Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.		

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

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

#### *IQVIA Datenbank Oncology Dynamics®*

Die erste Auswertung zur Bestimmung der Patientenzahlen basiert fast ausschließlich auf der IQVIA Datenbank Oncology Dynamics® [189]. Die Datenquelle basiert auf einem Ärztepanel über das aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patienten erhoben werden. Zusätzlich erfasst sind die aktuelle medikamentöse Therapie sowie die direkt vorangegangene Therapie eines Patienten. Daraus resultiert eine retrospektive und longitudinale Erfassung auf Basis der Patientenakte. Es werden jeweils die dokumentierten Behandlungsprofile (sample patients) sowie hochgerechnete Patienten (projected patients) ausgewiesen. Die Hochrechnung erfolgt auf die national vorliegende medikamentös behandelte Prävalenz [189].

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

Insgesamt konnten 227.695 Patienten identifiziert werden, die sich innerhalb des Beobachtungszeitraums in einer Brustkrebs-Behandlung in Deutschland befunden haben. Da es sich bei diesem Teil nur um die bereits in Behandlung befindlichen Patienten handelt, wird zudem noch der Anteil, der nicht behandelten Patienten bestimmt. Der Datenbankanbieter zieht zur Adjustierung und als Referenz die 5-Jahres-Prävalenz für Deutschland der International Agency for Research on Cancer (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) heran. Diese weist für Deutschland insgesamt eine 5-Jahres-Prävalenz von 299.702 Patienten aus [190]. Der Anteil der nicht behandelten Patienten mit Brustkrebs wird durch die Subtraktion der beiden Zahlen ermittelt. Somit können 72.007 Patienten als unbehandelte Patienten mit Brustkrebs in Deutschland angesehen werden.

Zur weiteren Charakterisierung der Zielpopulation wird im nächsten Schritt der Anteil der Patienten mit Brustkrebs und mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Status bestimmt. Der Analyse von IQVIA ist zu entnehmen, dass der größte Anteil der behandelten Patienten (68%, n = 203.797) auf diese Gruppe entfällt. Der Großteil dieser Gruppe (76%, 154.886) ist dabei behandelt, bei rund 24% und 48.911 handelt es sich um unbehandelte Patienten.

Im nächsten Schritt werden die bisher identifizierten Patienten mit einem Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs weiter nach Tumorstadium differenziert. In der Datenbank wurde bzgl. der Stadien zwischen Frühstadium und metastasierter Behandlung unterschieden. Dabei beträgt der Anteil im frühen Brustkrebsstadium 73% der Patienten (n = 148.772). Diese Patienten werden nachfolgend entsprechend des Menopausenstatus aufgeteilt. Dabei entfällt mit 25% und 37.193 Patienten der kleinere Teil auf Patientinnen mit prämenopausalem Status und 75% und 111.579 auf postmenopausale Patientinnen. Die prämenopausalen Frauen schließen grundsätzlich entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.

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

Der Anteil der prämenopausalen Patientinnen aus dem Schritt zuvor, bei denen die Lymphknoten befallen waren, lag bei 18,80% (n = 6.992). Ein UICC-Stadium II wurde bei 41,30% und Stadium III bei rund 13,90% der Patienten dokumentiert. Eine Chemotherapie wurde bei 68,30% der Patienten des Stadium II und 72,80% im Stadium III dokumentiert, so dass die Zielpopulation mit frühem Brustkrebs bei prämenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs und hohem Risiko bei 2.680 Patientinnen liegt.

Der Anteil der postmenopausalen Patientinnen wird wie zuvor berechnet. Von 111.579 Patientinnen im postmenopausalen Status waren bei 16,20% (n = 18.076) die Lymphknoten befallen. Ein UICC-Stadium II lag bei 50,40% und 16,00% mit Stadium III der Patienten vor. Eine Chemotherapie wurde bei 52,40% der Patienten mit Stadium II und 39,60% der Patienten im Stadium III dokumentiert, so dass die Zielpopulation mit frühem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs und hohem Risiko bei 5.919 Patientinnen liegt.

Im abschließenden Schritt wurde der Anteil der GKV-Versicherten berechnet. Der Anteil der GKV-Versicherten lag nach aktuellen Zahlen des GKV-Spitzenverbandes bei 88,18% [191], so dass der Anteil der postmenopausalen Patientinnen der Zielpopulation 5.219 und der prämenopausalen Patientinnen 2.363 beträgt.

Wie zuvor bereits erläutert, sind von Brustkrebs fast ausschließlich Frauen betroffen. Lediglich 1% aller Neuerkrankungen betreffen Männer. Die Datenlage zu Brustkrebs bei Männern ist vermutlich aufgrund der geringen Fallzahlen nicht solide untersucht. Exakte Daten konnten auch aus den beiden im Dossier herangezogenen deutschen Auswertungen nicht ermittelt werden. Aus diesem Grund wird der Anteil der männlichen Zielpopulation vereinfacht bestimmt, der danach 1% der Summe der GKV-relevanten Zielpopulation der prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen beträgt (n = 76).

Tabelle 3-11: Ermittlung der Zielpopulation: Prämenopausale und postmenopausale Frauen sowie Männer (IQVIA-Datenbank)

<b>Berechnungsschritte</b>		<b>Anteile</b>	<b>Anzahl</b>
Schritt 1	Bestimmung der Gesamtpopulation (5-Jahres-Prävalenz)	100%	299.702
Schritt 2	Anteil der Patienten mit HR-positivem / HER2-negativem Brustkrebs	68%	203.797
Schritt 2a	davon behandelt	76%	154.833
Schritt 2b	davon unbehandelt	24%	48.965
Schritt 3	Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs (ebc)	73%	148.772
Schritt 4a	Anteil der Patientinnen mit ebc im prämenopausalen Status <sup>1</sup>	25%	37.193
Schritt 4b	Anteil der Patientinnen mit ebc im postmenopausalen Status	75%	111.579
Bestimmung der Patientinnen mit hohem Risiko für ein Rezidiv			

<b>Berechnungsschritte</b>		<b>Anteile</b>	<b>Anzahl</b>
Schritt 5a	Patientinnen mit ebc im prämenopausalen Status und Lymphknotenbefall	18,80%	6.992
Schritt 6a1 (Zielpopulation)	Patientinnen mit ebc im prämenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II	41,30%	2.888
Schritt 6a2 (Zielpopulation)	Patientinnen mit ebc im prämenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium III	13,90%	972
Schritt 7a1 (Zielpopulation)	Patientinnen mit ebc im prämenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II und Chemotherapie	68,30%	1.972
Schritt 7a2 (Zielpopulation)	Patientinnen mit ebc im prämenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium III und Chemotherapie	72,70%	708
Schritt 5b	Patientinnen mit ebc im postmenopausalen Status und Lymphknotenbefall	16,20%	18.076
Schritt 6b1 (Zielpopulation)	Patientinnen mit ebc im postmenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II	50,40%	9.110
Schritt 6b2 (Zielpopulation)	Patientinnen mit ebc im postmenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium III	16,00%	2.892
Schritt 7b1 (Zielpopulation)	Patientinnen mit ebc im postmenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II und Chemotherapie	52,40%	4.774
Schritt 7b2 (Zielpopulation)	Patientinnen mit ebc im postmenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium III und Chemotherapie	39,60%	1.145

<b>Berechnungsschritte</b>		<b>Anteile</b>	<b>Anzahl</b>
Schritt 8a (GKV-relevante Population)	Patientinnen mit ebc im prämenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II+III und Chemotherapie (1.972 + 708 x 88,18%)	88,18% [191]	2.363
Schritt 8b (GKV-relevante Population)	Patientinnen mit ebc im postmenopausalen Status und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II+III und Chemotherapie (4.774 + 1.145 x 88,18%)	88,18% [191]	5.219
Schritt 9 (Zielpopulation Männer)	männliche Patienten mit ebc und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II+III und Chemotherapie (1.972 + 708 + 4.774 + 1.145 x 1%)	1%	86
Schritt 10 (GKV-relevante Population Männer)	männliche Patienten mit ebc und Lymphknotenbefall sowie UICC Stadium II+III und Chemotherapie	88,18%	76
<p>Abkürzungen: ebc: früher Brustkrebs (early breast cancer); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; UICC: Union Internationale Contre le Cancer</p> <p><sup>1</sup>Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.</p> <p>Ref.: [189]</p>			

### *Disease-Specific Programmes™ (DSP): ADELPHI-Studie*

Eine alternative Vorgehensweise zur Validierung der ermittelten Daten ergibt sich aus einer von Lilly durchgeführten internationalen Studie. Dabei handelt es sich um Daten aus DSPs, die als große, multinationale Beobachtungsstudien der klinischen Praxis für eine Reihe von häufigen chronischen Krankheiten durchgeführt wurden. Für diesen Bericht wurden Daten aus dem Adelphi Real World Early Breast Cancer DSP (EBC DSP) herangezogen, einer realen, multinationalen, patientendatensatzbasierten Studie in der klinischen Praxis bei Brustkrebs. Die Daten wurden zwischen Juni und Oktober 2019 in den USA, Japan, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich erhoben. Das primäre Ziel war die Beschreibung der aktuellen Ansätze des Patientenmanagements und der Versorgungsstandards für Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium. Dazu gehört eine umfassende Analyse der Behandlungshistorie von der Diagnose

bis zur aktuellen Behandlung mit Schwerpunkt auf dem Einsatz neoadjuvanter und adjuvanter Therapien, wobei die Gründe für die Behandlungsauswahl / den Behandlungsabbruch (sofern zutreffend) vorwiegend über die vom Arzt ausgefüllten Patientenaktenformulare erfasst wurden.

Deutschland-spezifische Daten wurden für 400 Patienten (davon 397 Frauen) durch Onkologen (2/3) und Gynäkologen (1/3) in die Untersuchung eingeschlossen und dienen zur alternativen Herleitung der GKV-Zielpopulation [72].

Ausgangspunkt der Herleitung ist erneut die 5-Jahres-Prävalenz der WHO zur Bestimmung der Gesamtpopulation mit Brustkrebs in Deutschland (N=299.702). Für die Bestimmung des Anteils der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs - in Deutschland wird die Verteilung der Patienten mit Brustkrebs aus der zuvor dargestellten Studie von IQVIA herangezogen, da das DSP diese Informationen nicht bereitstellt. Da die beiden Datensätze in einem ähnlichen Zeitrahmen erhoben wurden und nicht davon auszugehen ist, dass sich die Verteilung bereits an dieser Stelle grundlegend unterscheiden, wird der Anteil der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs weiterhin mit 68% angenommen. Damit ergibt sich eine Population von 203.797 Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen Brustkrebs-Patienten in Deutschland. Davon befinden sich gemäß der ADELPHI-Daten, 76% der Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung in Behandlung (n=154.886), 20% (n=30.977) sind unbehandelt und 5% der Patienten (n=10.190) haben im Beobachtungszeitraum ein Rezidiv entwickelt bzw. befinden sich metastasierten Setting und finden bei der weiteren Berechnung keine Berücksichtigung. Damit beträgt die Anzahl der Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium für die weitere Herleitung der Zielpopulation 185.863.

Im Gegensatz zu der IQVIA-Analyse können mittels des DSP die Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv eindeutig gemäß der Einschlusskriterien der MONARCH-E-Studie zugeordnet werden. 21 der eingeschlossenen Patienten (N = 400) werden in der Studie als Hochrisiko-Patienten gemäß klinisch-pathologischer Kriterien definiert. Das entspricht einem Anteil von  $(21:400=)$  5,25% [72], der auf die zuvor bestimmte Population angewendet wird. Daraus ergeben sich 9.758 Patienten mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko gemäß den Einschlusskriterien der MONARCH-E-Studie. Als finaler Schritt erfolgt die Aufteilung in den Menopausenstatus. Die Patienten mit hohem Rezidivrisiko verteilen sich innerhalb der ADELPHI-Studie mit 48% auf die prämenopausalen (n = 4.684) bzw. 52% auf die postmenopausalen Patientinnen (n = 5.074).

Wie zuvor bereits erläutert, wird im letzten Schritt der Anteil der Männer vereinfacht berechnet, der danach 1% der Summe der GKV-relevanten Zielpopulation der prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen beträgt (n = 98 bzw. 86).

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

Berechnungsschritte		Anteile	Anzahl
Schritt 1	Bestimmung der Gesamtpopulation (5-Jahres-Prävalenz)	100%	299.702
Schritt 2	Anteil der Patienten mit HR-positivem / HER2-negativem Brustkrebs	68%	203.797
Schritt 2a	davon behandelt	76%	154.886
Schritt 2b	davon unbehandelt	20%	30.977
Schritt 2c	Progress	5%	10.190
Schritt 3	Anteil der Patienten mit frühem Brustkrebs (ebc)	73%	185.863
Schritt 4	Bestimmung der Patientinnen mit hohem Risiko für ein Rezidiv	5,25%	9.758
Schritt 5a (Zielpopulation)	Risikopatienten mit ebc im prämenopausalem Status <sup>1</sup>	48%	4.684
Schritt 5b (Zielpopulation)	Risikopatienten mit ebc im postmenopausalem Status	52%	5.074
Schritt 6a (GKV-Zielpopulation)	Risikopatienten mit ebc im prämenopausalem Status <sup>1</sup>	88,18% [191]	4.130
Schritt 6b (GKV-Zielpopulation)	Risikopatienten mit ebc im postmenopausalem Status	88,18% [191]	4.474
Schritt 7 (Zielpopulation Männer)	männliche Patienten mit ebc (4.684 + 5.074 x 1%)	1%	98
Schritt 8 (GKV-relevante Population Männer)	männliche Patienten mit ebc (4.130 + 4.474 x 1%)	88,18%	86
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; <sup>1</sup> Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein. Ref.: [72,189]			

Damit ergibt sich eine Spanne für die Zielpopulation von:

- Prämenopausale Patientinnen: 2.680 – 4.684

- Postmenopausale Patientinnen: 5.074 – 5.919
- Männer: 86 –98

Der GKV-relevante Anteil beträgt 88,18% und damit:

- Prämenopausale Patientinnen: 2.363 – 4.130 (Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein)
- Postmenopausale Patientinnen: 4.474 – 5.219
- Männer: 76 – 86

#### *Einschätzung der Unsicherheit der Patientenzahlen*

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

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

Eine weitere Auswertung aus dem DSP ADELPHI, durchgeführt in den USA, Japan sowie fünf europäischen Ländern, mit einer Charakterisierung der Hochrisiko-Kriterien (vergleichbar der MONARCH-E-Studie) ermittelt eine Größenordnung von ca. 6% (93 von 1512 Patienten) [192].

Zusätzliche US-Amerikanische Datenbanken / Studien zeigen basierend auf SEER-Daten Anteile von Patienten mit hohem Rezidivrisiko von 10,1%-11,3% aller invasiven Tumore bzw. 15,2%–17% der Hormonrezeptor-positiven / HER2-negativen Patienten [147], während ebenfalls auf Basis von Auswertungen aus den USA ein Anteil von 13,8% mit hohem Rezidivrisiko ermittelt wurde (Flatiron [148]).

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal- positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	Prämenopausale Frauen <sup>1</sup>	erheblich	2.363 – 4.130
	Postmenopausale Frauen	beträchtlich	4.474 – 5.219
	Männer	Nicht belegt	76 – 86
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv <sup>1</sup> Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.			

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

Die zuvor ermittelten Patientenzahlen wurden aus öffentlich verfügbaren Quellen sowie insbesondere der IQVIA Datenbank Oncology Dynamics® [189] sowie der ADELPHI-Studie [72] abgeleitet und bieten die bestverfügbare Evidenz für den deutschen Versorgungskontext, um Patienten in der adjuvanten Therapiesituation mit einem hohen Rezidivrisiko zu charakterisieren. Der Zusatznutzen resultiert wie in Modul 4 dargelegt, aus den statistisch signifikanten Vorteilen der Abemaciclib-Therapie im Vergleich zur jeweiligen ZVT bei den Endpunkten IDFS und DRFS für beide Populationen der prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der

*Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

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

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

Um das Krankheitsbild und die aktuelle Therapiestandards bzw. Informationen zum therapeutischen Bedarf abzubilden wurden die relevanten Publikationen herangezogen und zitiert bzw. entsprechend der betreffenden aktuellen deutschen und europäischen relevanten Leitlinien [11,53,104] beschrieben. Als maßgebliche Quellen zur Ermittlung der epidemiologischen Kennzahlen für Brustkrebs in Deutschland wurden die aktuellsten verfügbaren Angaben des RKI [2], der IARC [190] verschiedene Krebsregisterdaten bzw. Publikationen, gesonderte Auswertungen zur Ermittlung der Zielpopulation (z. B. einer IQVIA-Auswertung [189]) sowie die ADELPHI-Studie [72] herangezogen [193]. Zur Ermittlung der Anzahl der GKV-Versicherten wurden die Kennzahlen des GKV-Spitzenverbandes verwendet [191].

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. April 2022.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018; 13. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50. 2021. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter:

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/kid\\_2021\\_c50\\_brust.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c50_brust.pdf?blob=publicationFile).

3. Deutsches Krebsforschungszentrum. Brustkrebs 2016. Aufgerufen am: 04.01.2022. 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, et al. Onkopedia Leitlinie: Mammakarzinom der Frau - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2018: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2018. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@view/html/index.html>.

5. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. Lancet. 2021;397(10286):1750-1769.

6. American Cancer Society. Types of Breast Cancer 2021. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/types-of-breast-cancer.html>.

7. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Cancer fact sheets: Breast Cancer. 2020. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.

8. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? Mol Oncol. 2010;4(3):192-208.

9. Vaidya J, Patkar V. Fast Facts: Early Breast Cancer: Etiopathophysiology and risk 2018. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/Abstract/491204>.

10. Vaidya J, Patkar V. Fast Facts: Early Breast Cancer: Staging and clinical status 2018. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.karger.com/Article/Abstract/491206>.

11. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 4.4 - Juni 2021, AWMF Registernummer: 032-045OL 2021. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom\\_4\\_0/Version\\_4.4/LL\\_Mammakarzinom\\_Langversion\\_4.4.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf).

12. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, et al. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. Nature. 2016;534(7605):47-54.

13. Torres-Mejia G, De Stavola B, Allen DS, Perez-Gavilan JJ, Ferreira JM, Fentiman IS, et al. Mammographic features and subsequent risk of breast cancer: a comparison of qualitative and quantitative evaluations in the Guernsey prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(5):1052-1059.

14. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. Lancet Oncol. 2005;6(10):798-808.

15. Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. Radiat Res. 1991;125(2):214-222.

16. Clemons M, Loijens L, Goss P. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rev.* 2000;26(4):291-302.
17. Hankey BF, Curtis RE, Naughton MD, Boice JD, Jr., Flannery JT. A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1983;70(5):797-804.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2022 — December 20, 2021. 2021. Aufgerufen am: 05.01.2022.
19. American Cancer Society. Breast Cancer Risk and Prevention 2021. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html>.
20. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1972;48(3):605-613.
21. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333.
22. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA.* 2010;304(15):1684-1692.
23. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA.* 2003;289(24):3243-3253.
24. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):526-535.
25. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *The oncologist.* 2010;15(6):556-565.
26. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13(8):741-751.
27. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1159-1169.
28. Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, Fraumeni JF, Jr. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer Invest.* 1988;6(3):245-254.
29. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Contraception.* 1996;54(3 Suppl):1S-106S.
30. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-2032.
31. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception.* 2004;69(5):353-360.
32. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous H, Breast Cancer Collaborative G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606-616.

33. Kampert JB, Whittemore AS, Paffenbarger RS, Jr. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1988;128(5):962-979.
34. Pike MC, Krailo MD, Henderson BE, Casagrande JT, Hoel DG. 'Hormonal' risk factors, 'breast tissue age' and the age-incidence of breast cancer. *Nature.* 1983;303(5920):767-770.
35. Greenberg ER, Barnes AB, Resseguie L, Barrett JA, Burnside S, Lanza LL, et al. Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy. *N Engl J Med.* 1984;311(22):1393-1398.
36. Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, Hartge P, Kaufman RH, Titus-Ernstoff L, et al. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control.* 2002;13(8):753-758.
37. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133(3):1097-1104.
38. Michailidou K, Lindstrom S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature.* 2017;551(7678):92-94.
39. Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(6):365-371.
40. Goldacre MJ, Abisgold JD, Yeates DG, Vessey MP. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. *J Public Health (Oxf).* 2010;32(4):565-571.
41. Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Botttrel A, Cheng J, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;118(1):1-7.
42. Kotsopoulos J, Chen WY, Gates MA, Tworoger SS, Hankinson SE, Rosner BA. Risk factors for ductal and lobular breast cancer: results from the nurses' health study. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R106.
43. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J, Rookus MA, Brohet R, Cardis E, et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol.* 2006;24(21):3361-3366.
44. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1996;334(12):745-751.
45. Breastcancer.org. Race/Ethnicity 2020. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: [https://www.breastcancer.org/risk/factors/race\\_ethnicity](https://www.breastcancer.org/risk/factors/race_ethnicity).
46. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, Jr., et al. Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British journal of cancer.* 2002;87(11):1234-1245.
47. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187-195.
48. Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(18):1403-1408.
49. Thune I, Brenn T, Lund E, Gaard M. Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1269-1275.

50. Adams-Campbell LL, Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR. Strenuous physical activity and breast cancer risk in African-American women. *J Natl Med Assoc.* 2001;93(7-8):267-275.
51. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version 2021. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>.
52. National Cancer Institute. Breast Cancer Screening (PDQ®)–Health Professional Version 2021. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-screening-pdq>.
53. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2019;30(8):1194-1220.
54. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3997-4013.
55. DeKoven M, Bonthapally V, Jiao X, Ganguli A, Pathak P, Lee WC, et al. Treatment pattern by hormone receptors and HER2 status in patients with metastatic breast cancer in the UK, Germany, France, Spain and Italy (EU-5): results from a physician survey. *J Comp Eff Res.* 2012;1(5):453-463.
56. Lobbezoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;141(3):507-514.
57. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiol Technol.* 2017;88(5):519M-539M.
58. Cardoso F, Spence D, Mertz S, Corneliussen-James D, Sabelko K, Gralow J, et al. Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: Decade report (2005-2015). *Breast.* 2018;39:131-138.
59. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304-320.
60. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-1352.
61. Sparano JA, Gray R, Oktay MH, Entenberg D, Rohan T, Xue X, et al. A metastasis biomarker (MetaSite Breast Score) is associated with distant recurrence in hormone receptor-positive, HER2-negative early-stage breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2017;3(1):42.
62. Komen SG. Treatment of Metastatic Breast Cancer 2021. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www5.komen.org/BreastCancer/RecommendedTreatmentsforMetastaticBreastCancer.html>.
63. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, Group EGW. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2012;23 Suppl 7:vii11-19.
64. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(8):591-602.
65. Bonastre J, Jan P, Barthe Y, Koscielny S. Metastatic breast cancer: we do need primary cost data. *Breast.* 2012;21(3):384-388.

66. Montero AJ, Eapen S, Gorin B, Adler P. The economic burden of metastatic breast cancer: a U.S. managed care perspective. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134(2):815-822.
67. Cardoso F, Costa A, Senkus E, Aapro M, Andre F, Barrios CH, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2017;28(1):16-33.
68. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2. *JAMA Oncology.* 2020;6(1):116-124.
69. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(8):2197-2205.
70. van den Hurk CJ, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nortier JW, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;128(3):795-805.
71. Mierzynska J, Taye M, Pe M, Coens C, Martinelli F, Pogoda K, et al. Reference values for the EORTC QLQ-C30 in early and metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 2020;125:69-82.
72. Adelphi. HR+/HER2- Early Breast Cancer DSP report v7.0. Februar 2021.
73. Marschner N, Trarbach T, Rauh J, Meyer D, Muller-Hagen S, Harde J, et al. Quality of life in pre- and postmenopausal patients with early breast cancer: a comprehensive analysis from the prospective MaLife project. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(3):701-712.
74. Barnes AJ, Robert N, Bradley CJ. Job attributes, job satisfaction and the return to health after breast cancer diagnosis and treatment. *Psychooncology.* 2014;23(2):158-164.
75. Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J.* 2013;19(3):285-292.
76. O'Shaughnessy JA. Effective management of quality of life in metastatic breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2014;12 Suppl 4(2):10-12.
77. McClelland SI, Holland KJ, Griggs JJ. Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res.* 2015;24(12):2939-2943.
78. Gupta S, Zhang J, Jerusalem G. The association of chemotherapy versus hormonal therapy and health outcomes among patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: experience from the patient perspective. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(6):929-940.
79. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). ICD-10-GM Version 2022. 2021. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-c50-c50.htm>
80. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471-1474.
81. Wittekind C. TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage: Wiley VCH Verlag GmbH; 2017.
82. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(4):290-303.

83. Eli Lilly and Company. Clinical Study report: monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal receptor 2 Negative, Breast Cancer. 25. September 2020.
84. Rakha EA, Reis-Filho JS, Baehner F, Dabbs DJ, Decker T, Eusebi V, et al. Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res.* 2010;12(4):207.
85. BreastCancer.org. Cell Grade 2020. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: [http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/cell\\_grade](http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/cell_grade).
86. American Cancer Society. Breast Cancer Grades 2021. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>.
87. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer.* 2015;121(1):8-16.
88. Geiger S, Cnossen JA, Horster S, DiGioia D, Heinemann V, Stemmler HJ. Long-term follow-up of patients with metastatic breast cancer: results of a retrospective, single-center analysis from 2000 to 2005. *Anticancer Drugs.* 2011;22(9):933-939.
89. Vaz-Luis I, Lin NU, Keating NL, Barry WT, Lii H, Winer EP, et al. Racial differences in outcomes for patients with metastatic breast cancer by disease subtype. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(3):697-707.
90. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(11):1443-1454.
91. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast.* 2016;29:181-185.
92. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2015;26 Suppl 5:v8-30.
93. Komen SG. Molecular Subtypes of Breast Cancer 2021. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.komen.org/breast-cancer/diagnosis/molecular-subtypes/>.
94. Yadav BS, Sharma SC, Chanana P, Jhamb S. Systemic treatment strategies for triple-negative breast cancer. *World J Clin Oncol.* 2014;5(2):125-133.
95. Mirzania M. Approach to the Triple Negative Breast Cancer in New Drugs Area. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2016;10(2):115-119.
96. Di Leo A, Curigliano G, Dieras V, Malorni L, Sotiriou C, Swanton C, et al. New approaches for improving outcomes in breast cancer in Europe. *Breast.* 2015;24(4):321-330.
97. Kumar R, Sharma A, Tiwari RK. Application of microarray in breast cancer: An overview. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012;4(1):21-26.
98. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-2767.
99. Fan C, Oh DS, Wessels L, Weigelt B, Nuyten DS, Nobel AB, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(6):560-569.

100. Haque R, Ahmed SA, Inzhakova G, Shi J, Avila C, Polikoff J, et al. Impact of breast cancer subtypes and treatment on survival: an analysis spanning two decades. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(10):1848-1855.
101. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LA, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5).
102. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(6):619-626.
103. Wu X, Baig A, Kasymjanova G, Kafi K, Holcroft C, Mekouar H, et al. Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. *Cureus.* 2016;8(12):e924.
104. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO). Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome. vs. 1 2021. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission\\_mamma/2021/Alle\\_aktuellen\\_Empfehlungen\\_2021.pdf](https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2021/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2021.pdf).
105. Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, Pedrero M, Campone M, Soria JC, et al. Mutational Profile of Metastatic Breast Cancers: A Retrospective Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(12):e1002201.
106. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1460-1468.
107. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
108. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, Burstein HJ, Edge SB, Goldstein LJ, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S22-23.
109. Huang HJ, Neven P, Drijkoningen M, Paridaens R, Wildiers H, Van Limbergen E, et al. Association between tumour characteristics and HER-2/neu by immunohistochemistry in 1362 women with primary operable breast cancer. *J Clin Pathol.* 2005;58(6):611-616.
110. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2005;16(10):1569-1583.
111. Zelnak AB, Wisinski KB. Management of patients with HER2-positive metastatic breast cancer: is there an optimal sequence of HER2-directed approaches? *Cancer.* 2015;121(1):17-24.
112. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235(4785):177-182.
113. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010;7(5):e1000279.
114. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271-3277.

115. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(6):438-451.
116. Gao HF, Lin YY, Zhu T, Ji F, Zhang LL, Yang CQ, et al. Adjuvant CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy in HR-positive, HER2-negative early breast cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. Breast. 2021;59:165-175.
117. Fietz T, Tesch H, Rauh J, Boller E, Kruggel L, Janicke M, et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. Breast. 2017;34:122-130.
118. Hartkopf AD, Huober J, Volz B, Nabieva N, Taran FA, Schwitulla J, et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. Breast. 2018;37:42-51.
119. Schneeweiss A, Ettl J, Luftner D, Beckmann MW, Belleville E, Fasching PA, et al. Initial experience with CDK4/6 inhibitor-based therapies compared to antihormone monotherapies in routine clinical use in patients with hormone receptor positive, HER2 negative breast cancer - Data from the PRAEGNANT research network for the first 2 years of drug availability in Germany. Breast. 2020;54:88-95.
120. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3B. 2016.
121. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Palbociclib (IBRANCE®). Modul 3A. 2016.
122. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ribociclib (Kisqali®). Modul 3A. 2017.
123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 567. 2017. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ribociclib-D-307.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2079/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Ribociclib-D-307.pdf).
124. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). 2020. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-531\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf).
125. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Alpelisib (Mammakarzinom mit PIK3CAMutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) 2021. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7315/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Alpelisib\\_D-574\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7315/2021-02-18_AM-RL-XII_Alpelisib_D-574_TrG.pdf).
126. Broom RJ, Tang PA, Simmons C, Bordeleau L, Mulligan AM, O'Malley FP, et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor and Her-2/neu status with time: discordance rates between primary and metastatic breast cancer. Anticancer Res. 2009;29(5):1557-1562.
127. Macfarlane R, Seal M, Speers C, Woods R, Masoudi H, Aparicio S, et al. Molecular alterations between the primary breast cancer and the subsequent locoregional/metastatic tumor. The oncologist. 2012;17(2):172-178.
128. Eli Lilly and Company. Clinical Study report addendum: monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node

Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal receptor 2 Negative, Breast Cancer. 15. December 2020.

129. Eli Lilly and Company. Protocol I3Y-MC-JPCF(e): A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal Receptor 2 Negative, Breast Cancer. 2019.

130. Holleczeck B, Jansen L, Brenner H. Breast cancer survival in Germany: a population-based high resolution study from Saarland. PLoS One. 2013;8(7):e70680.

131. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. J Natl Cancer Inst. 2011;103(22):1656-1664.

132. Oliva Ramirez A, Law EH, Cueto J, Salvo EM, Situ A, Samjoo IA. PCN43 Risk of Recurrence Among Patients with HR-Positive, HER2-Negative, EARLY Breast Cancer Receiving Adjuvant Endocrine Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Value in Health. 2020;23:S429.

133. American Cancer Society. Breast Cancer: Facts & Figures 2019-2020. 2019. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf>.

134. Todd JH, Dowe C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. British journal of cancer. 1987;56(4):489-492.

135. Gerber B, Freund M, Reimer T. Recurrent breast cancer: treatment strategies for maintaining and prolonging good quality of life. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(6):85-91.

136. Cheng L, Swartz MD, Zhao H, Kapadia AS, Lai D, Rowan PJ, et al. Hazard of recurrence among women after primary breast cancer treatment--a 10-year follow-up using data from SEER-Medicare. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(5):800-809.

137. Cefaro GA, Genovesi D, Trignani M, M DIN. Human epidermal growth factor receptor-2 positivity predicts locoregional recurrence in patients with T1-T2 breast cancer. Anticancer Res. 2014;34(3):1207-1212.

138. Aggarwal A, Liu ML, Krasnow SH. Breast cancer in male veteran population: an analysis from VA cancer registry. J Community Support Oncol. 2014;12(8):293-297.

139. Chen X, Fan Y, Xu B. Distinct Characteristics and Metastatic Behaviors of Late Recurrence in Patients With Hormone Receptor-positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Breast Cancer: A Single Institute Experience of More Than 10 Years. Clinical breast cancer. 2018;18(6):e1353-e1360.

140. Murata T, Jinno H, Takahashi M, Shimoda M, Hayashida T, Kameyama K, et al. Clinicopathologic features of hormone-receptor-positive breast cancer patients with late recurrence. Breast J. 2019;25(1):9-15.

141. Song F, Zhang J, Li S, Wu J, Jin T, Qin J, et al. ER-positive breast cancer patients with more than three positive nodes or grade 3 tumors are at high risk of late recurrence after 5-year adjuvant endocrine therapy. Onco Targets Ther. 2017;10:4859-4867.

142. Yamada Y, Mukai H, Tokudome Y, Kaneko M, Kashiwabara K, Wada N. Improved overall survival over recent decades in patients with hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer: a single-center retrospective analysis of prognostic factors. Jpn J Clin Oncol. 2018;48(3):248-254.

143. Pata G, Guaineri A, Bianchi A, Amoroso V, Pasinetti N, Pasini M. Long-Term Outcomes of Immunohistochemically Defined Subtypes of Breast Cancer Less Than or Equal to 2 cm After Breast-Conserving Surgery. J Surg Res. 2019;236:288-299.

144. Wu CE, Chen SC, Chang HK, Lo YF, Hsueh S, Lin YC. Identification of patients with hormone receptor-positive breast cancer who need adjuvant tamoxifen therapy for more than 5 years. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(4):249-256.
145. Sopik V, Nofech-Mozes S, Sun P, Narod SA. The relationship between local recurrence and death in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(1):175-185.
146. Richman J, Dowsett M. Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. *Nature reviews Clinical oncology.* 2019;16(5):296-311.
147. Jyothi A, Jha R, Brown J, Price GL, Method M. HTA-toolkit; Abemaciclib for HR+, HER2-, Early Stage Breast Cancer -Burden Module. 2020.
148. Sheffield KM, Peachey JR, Method M, Grimes BR, Brown J, Saverno KR, et al., editors. Recurrence risk in early breast cancer as defined by clinicopathologic features 2021; ASCO Annual Meeting: American Society of Clinical Oncology.
149. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9324):2131-2139.
150. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet.* 2005;365(9453):60-62.
151. Breast International Group 1-98 Collaborative G, Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2747-2757.
152. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-1846.
153. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol.* 2005;23(16):3686-3696.
154. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: Adjuvant Four Cycles of Epirubicin and Cyclophosphamide Plus Docetaxel Versus Six Cycles of Docetaxel and Cyclophosphamide in HER2-Negative Early Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(10):799-808.
155. Fasching PA, Gass P, Haberle L, Volz B, Hein A, Hack CC, et al. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(3):617-625.
156. Vissio E, Metovic J, Osella-Abate S, Bertero L, Migliaretti G, Borella F, et al. Integration of Ki-67 index into AJCC 2018 staging provides additional prognostic information in breast tumours candidate for genomic profiling. *British journal of cancer.* 2020;122(3):382-387.
157. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol.* 2008;26(34):5569-5575.
158. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2015;26(8):1533-1546.

159. Jackisch C, Harbeck N, Huober J, von Minckwitz G, Gerber B, Kreipe HH, et al. 14th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2015: Evidence, Controversies, Consensus - Primary Therapy of Early Breast Cancer: Opinions Expressed by German Experts. *Breast Care (Basel)*. 2015;10(3):211-219.
160. Thomssen C, Balic M, Harbeck N, Gnant M. St. Gallen/Vienna 2021: A Brief Summary of the Consensus Discussion on Customizing Therapies for Women with Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*. 2021;16(2):135-143.
161. Mamounas EP, Tang G, Paik S, Baehner FL, Liu Q, Jeong JH, et al. 21-Gene Recurrence Score for prognosis and prediction of taxane benefit after adjuvant chemotherapy plus endocrine therapy: results from NSABP B-28/NRG Oncology. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168(1):69-77.
162. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, Tolaney SM, Shao ZM, Fasching PA, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021;32(12):1571-1581.
163. Wang L, Shi JF, Zhu J, Huang HY, Bai YN, Liu GX, et al. Health-related quality of life and utility scores of patients with breast neoplasms in China: A multicenter cross-sectional survey. *Breast*. 2018;39:53-62.
164. Yu J, Son WS, Lee SB, Chung IY, Son BH, Ahn SH, et al. Uneven recovery patterns of compromised health-related quality of life (EQ-5D-3 L) domains for breast Cancer survivors: a comparative study. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):143.
165. Law E, Spurden D, Piercy J, Williams R, Corsaro M, Pike J, et al. Cn1 Health Related Quality of Life among Patients with Early Breast Cancer: A Multinational Study. *Value in Health*. 2020;23:S3-S4.
166. Criscitiello C, Wild R, Rider A, Williams R, Mitra D, Bambrick C, et al. PCN328 Work Productivity and Activity Impairment in HR+/HER2- EARLY STAGE Breast Cancer. *Value in Health*. 2020;23:S480.
167. Aniceto da Silva C, Cueto J, Salvo EM, Samjoo IA, Law EH. PCN124 Health Utilities for Patients with HR-Positive, HER2-Negative EARLY Breast Cancer: A Systematic Literature Review. *Value in Health*. 2020;23:S445.
168. Fallowfield L, Cella D, Cuzick J, Francis S, Locker G, Howell A. Quality of life of postmenopausal women in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Adjuvant Breast Cancer Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4261-4271.
169. Clancy C, Lynch J, P OC, Dowling M. Breast cancer patients' experiences of adherence and persistence to oral endocrine therapy: A qualitative evidence synthesis. *Eur J Oncol Nurs*. 2020;44:101706.
170. Hadji P. Improving compliance and persistence to adjuvant tamoxifen and aromatase inhibitor therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;73(2):156-166.
171. Janni W. SABCS Today: Mammkarzinom adjuvant und neoadjuvant. 2020.
172. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):212-222.
173. Gil-Gil M, Alba E, Gavila J, de la Haba-Rodriguez J, Ciruelos E, Tolosa P, et al. The role of CDK4/6 inhibitors in early breast cancer. *Breast*. 2021;58:160-169.
174. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-3998.

175. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung) 2020. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Neratinib\\_D-506\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf).
176. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trastuzumab Emtansin (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, Frühstadium, adjuvante Behandlung) 2020. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02\\_AM-RL-XII\\_Trastuzumab-Emtansin\\_D-498\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6708/2020-07-02_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_D-498_TrG.pdf).
177. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127-2132.
178. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018;68(6):394-424.
179. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-1568.
180. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1027-e1037.
181. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. - Inzidenz - Letzte Aktualisierung: 21.12.2021 2021. Aufgerufen am: 02.02.2022. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).
182. Katalinic A, Eisemann N, Kraywinkel K, Noftz MR, Hubner J. Breast cancer incidence and mortality before and after implementation of the German mammography screening program. *Int J Cancer.* 2020;147(3):709-718.
183. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. - Prävalenz, Rohe Rate, 2 Jahre - Letzte Aktualisierung: 21.12.2021 2021. Aufgerufen am: 02.02.2022. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).
184. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. - Prävalenz, Rohe Rate, 5 Jahre - Letzte

Aktualisierung: 21.12.2021 2021. Aufgerufen am: 02.02.2022. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).

185. Pierre Fabre Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Neratinib (Nerlynx®). Modul 3A 2019.

186. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsvorausberechnung: 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung - Basis 2018 2022. Aufgerufen am: 02.02.2022. Verfügbar unter:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/aktualisierung-bevoelkerungsvorausberechnung.html>.

187. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. - 2-Jahres-Prävalenz - Letzte Aktualisierung: 21.12.2021 2021. Aufgerufen am: 02.02.2022. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).

188. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0015.0002 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001 [Überleben]). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. - 5-Jahres-Prävalenz - Letzte Aktualisierung: 21.12.2021 2021. Aufgerufen am: 02.02.2022. Verfügbar unter: [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).

189. IQVIA. Oncology Dynamics: Breast Cancer Treatment Insights Study. Prepared by IQVIA for Lilly Deutschland GmbH. Version 1.2. 2020.

190. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: Estimated number of cases breast, females, all ages 2022. Aufgerufen am: 04.01.2022. Verfügbar unter:

[https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode\\_population=countries&population=900&populations=908\\_276&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=5&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=5&group\\_cancer=0&include\\_nmsc=0&include\\_nmsc\\_other=1&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Atrue%252D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%252D&population\\_group\\_list=8,40,112,56,70,100,191,196,203,208,233,246,250,276,300,348,352,372,380,428,440,442,470,499,807,578,616,620,498,642,643,688,703,705,724,752,756,528,804,826&population\\_group\\_globocan\\_id=908#collapse-group-0-4](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=908_276&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=0&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Atrue%252D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%252D&population_group_list=8,40,112,56,70,100,191,196,203,208,233,246,250,276,300,348,352,372,380,428,440,442,470,499,807,578,616,620,498,642,643,688,703,705,724,752,756,528,804,826&population_group_globocan_id=908#collapse-group-0-4).

191. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: Dezember 2021. Aufgerufen am: 21.03.2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2021\\_q3/Booklet\\_GKV-Kennzahlen\\_2021-12\\_P210193\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q3/Booklet_GKV-Kennzahlen_2021-12_P210193_barrierefrei.pdf).

192. Rider A, Spurdin D, Williams R, Corsaro M, Pike J, Law EH, et al. Latent Class Analysis to Identify and Describe Clinically Relevant Subgroups in a Multinational Study of Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Breast Cancer Virtual Meeting • May 23–24, 2020 2020.

193. Lilly Deutschland GmbH. Patientenherleitung: IQVIA, ADELPHI, März 2022.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten 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 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Abemaciclib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	Oral: kontinuierlich 2x täglich je eine Filmtablette 150 mg	365	1
Anastrozol		Oral: kontinuierlich, Tablette, tägliche Gabe, 1 mg	365	1
Exemestan		Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette, 25 mg	365	1
Letrozol		Oral: kontinuierlich 1x täglich je eine Filmtablette 2,5 mg	365	1
Tamoxifen <sup>1</sup>		Oral: kontinuierlich 1x täglich 1 Tablette, 20 mg	365	1
Ausschaltung der Ovarialfunktion Goserelin <sup>2</sup>		subkutan (s.c.): kontinuierlich, Implantat 3,6 mg Goserelin alle 28 Tage	13	1
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin <sup>2</sup>		s.c. oder i.m.: kontinuierlich 130,0 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat 1x alle 3 Monate	4	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><sup>1</sup>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><sup>2</sup>Die GnRH-Analoga Goserelin [2] und Leuprorelin [3] 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; S.c.: subkutan</p>				

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

## Angaben zum Behandlungsmodus

### Abemaciclib

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem,

HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko [4].

Die empfohlene Dosis Abemaciclib bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Die Einnahme von Abemaciclib sollte ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

### ***Anastrozol***

Anastrozol ist angezeigt zur adjuvanten Behandlung des ormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen sowie zur adjuvanten Behandlung des hormonrezeptor-positiven frühen invasiven Brustkrebses bei postmenopausalen Frauen, die bereits 2 bis 3 Jahre adjuvant Tamoxifen erhalten haben. Die empfohlene Dosis für Erwachsene einschließlich älterer Patientinnen beträgt einmal täglich eine 1 mg Tablette. Für postmenopausale Frauen mit hormonrezeptor-positivem frühem invasivem Brustkrebs beträgt die empfohlene Dauer einer adjuvanten endokrinen Therapie fünf Jahre [5].

### ***Exemestan***

Exemestan ist angezeigt für die adjuvante Behandlung eines Östrogenrezeptor-positiven, invasiven frühen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen. Die empfohlene Dosierung beträgt eine Tablette (entsprechend 25 mg Exemestan). Bei Patientinnen mit frühem Mammakarzinom sollte die Behandlung bis zum Abschluss der 5-jährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden [6].

### ***Letrozol***

Letrozol ist zugelassen als adjuvante Therapie postmenopausaler Frauen mit Hormonrezeptor-positivem primärem Mammakarzinom sowie als erweiterte adjuvante Therapie des hormonabhängigen primären Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen nach vorheriger adjuvanter Standardtherapie mit Tamoxifen über fünf Jahre. Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich eine Filmtablette. In der adjuvanten und der erweiterten adjuvanten Therapie sollte die Behandlung über fünf Jahre oder je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt, bis zum Tumorrezidiv fortgeführt werden. In der adjuvanten Therapie kann auch eine sequenzielle Behandlung (2 Jahre Letrozol gefolgt von 3 Jahren Tamoxifen) in Betracht gezogen werden [7].

### ***Tamoxifen***

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

**GnRH-Analoga**

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

**Leuprorelin**

Leuprorelin ist zugelassen zur Behandlung des Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist.

Die Dosierung beträgt einmal monatlich 44,1 mg Retardmikrokapseln mit 3,75 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel, subkutan oder intramuskulär appliziert [3] oder einmal alle drei Monate 130 mg Retardmikrokapseln mit 11,25 mg Leuprorelinacetat, suspendiert in 1 ml Suspensionsmittel subkutan oder intramuskulär appliziert.

**Goserelin**

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Abemaciclib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Anastrozol		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Exemestan		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Letrozol		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Tamoxifen		Kontinuierliche, tägliche Gabe	365 Tage
Ausschaltung der Ovarialfunktion Goserelin <sup>1</sup>		Kontinuierlich alle 28 Tage	13 Tage
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin <sup>1</sup>		Kontinuierlich 1x alle 30 Tage	12 Tage
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin <sup>1</sup>		Kontinuierlich 1x alle 3 Monate	4 Tage
<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><sup>1</sup>Die GnRH-Analoga Goserelin und Leuprorelin werden bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Abemaciclib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	365 Tage	300 mg	109.500 mg = 109,5 g. (365 x 2 x 150 mg) (DDD: 0,3 g)
Anastrozol		365 Tage	1 mg	365 mg (DDD: 1 mg), oral
Exemestan		365 Tage	25 mg	9.125 mg (DDD: 25 mg), oral
Letrozol		365 Tage	2,5 mg	912,50 mg (DDD: 2,5 mg)
Tamoxifen <sup>1</sup>		365 Tage	20 mg <sup>1</sup>	7300 mg (DDD: 20 mg)
Ausschaltung der Ovarialfunktion Goserelin <sup>2</sup>		13 Tage	3,6 mg	46,8 mg (DDD: 0,129 mg)
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin <sup>2</sup>		12 Tage	3,75 mg	45 mg (DDD: 0,134 mg)
Ausschaltung der Ovarialfunktion Leuprorelin <sup>2</sup>		4 Tage	11,25 mg	45 mg (DDD: 0,134 mg)
<p><sup>1</sup>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><sup>2</sup>Die GnRH-Analoga Goserelin und Leuprorelin werden bei prä-/perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.</p> <p>Abkürzungen: DDD: Defined Daily Dose; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; Mg: Milligramm</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie 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 2022 entnommen [8].

### **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 für 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung 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 Exemestan**

Patientinnen mit Mammakarzinomen wird Exemestan 1 x täglich in einer Dosis von 25 mg gegeben [6]. 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 Letrozol**

Die empfohlene Dosierung von Letrozol beträgt einmal täglich eine Filmtablette (2,5 mg) [7]. Bei einer Therapiedauer von 365 Tagen (standardisiert auf ein Jahr) ergibt sich somit eine Jahresdosis von  $365 \times 2,5 \text{ mg} = 912,50 \text{ mg}$  (entspricht 365 DD).

### **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 Milliliter (mL) Suspensionsmittel, s.c. oder i.m. applizieren [9]. Bei einer Therapiedauer von vier Tagen ergibt sich somit eine Jahresdosis von 4 x 11,25 mg = 45,0mg (entspricht 336 DDD).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Abemaciclib	5.767,73 € 168 Tabletten	5.439,85 € [1,77 € 326,11 €]
Anastrozol	55,83 € 100 Tabletten	50,52 € [1,77 € 3,54 €]
Exemestan	124,05 € 100 Tabletten	113,34 € [1,77 € 8,94 €]
Letrozol	51,86 € 2,5 mg, 120 Tabletten	46,86 € [1,77 € 3,23 €]
Tamoxifen	22,43 € 20,0 mg, 100 Tabletten	19,76 € [1,77 € 0,90 €]
Leuprorelin	981,40 € 11,25 mg, 2 Fertigspritzen	925,95 € [1,77 € 53,71 €]
Goserelin	547,76 € 3,6 mg, 3 Fertigspritzen	516,29 € [1,77 € 29,70 €]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Mg: Milligramm [10]		

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

Die Kosten je Packung in Tabelle 3-17 berücksichtigen die aktuellen Preise gemäß Online-Abfrage in der Lauer-Taxe am 28.01.2022.

Für Verzenios wird der Preis gemäß Lauer-Taxe mit Stand 15.04.2022 berücksichtigt, der dem zu diesem Zeitpunkt gültigen mit der GKV vereinbarten Erstattungsbetrag entspricht. 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

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

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

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

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

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Behandlungsmodi und der jeweiligen FI der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden könnten. Wie bei anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Palbociclib [11], Ribociclib [12] oder Neratinib [13] hat der G-BA die von den Herstellern ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen (z. B. Laborwerte) nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden Kosten berücksichtigt. Daher wird an dieser Stelle und in den nachfolgenden Tabellen und Erläuterungen auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

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

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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
-	-
-	-

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

Unter Berücksichtigung der oben dargestellten Behandlungsmodi und der jeweiligen FI der dort gelisteten Therapien ergeben sich grundsätzlich zusätzliche GKV-Leistungen, die zu Lasten der GKV abgerechnet werden können. Wie in anderen Verfahren zuvor sowie in seinen Tragenden Gründen zu Palbociclib [11], Ribociclib [12] oder Neratinib [13] hat der G-BA die vom Hersteller ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht angerechnet, weil er nur die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehenden

Kosten berücksichtigt. Daher wird wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben auf die Ausweisung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

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

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

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

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

*Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>a</sup>
Abemaciclib	Erwachsene Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	23.637,44 €	-	-	23.637,44 €
Anastrozol		184,39 €	-	-	184,39 €
Exemestan		413,70 €	-	-	413,70 €
Letrozol		51,86 €	-	-	51,86 €
Tamoxifen		72,12 €	-	-	72,12 €
Leuprorelin		1.851,84 €			1.851,84 €
Goserelin		2.237,26 €	-	-	2.237,26 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2, HR: Hormonrezeptor</p>					

In der Tabelle 3-21 sind die Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT (pro Patient) ausgewiesen. Für postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem / HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko müssen in Abhängigkeit der jeweiligen Therapiesituation alle ZVT mit Ausnahme der GnRH-Analoga bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden.

Bei den prämenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko sind Tamoxifen, Leuprorelin und Goserelin, bei Männern lediglich Tamoxifen als ZVT zu berücksichtigen.

### 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.*

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

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

Kontraindikationen für die Anwendung von Abemaciclib stellen lediglich Überempfindlichkeitsreaktionen gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile dar [4]. Gegenanzeigen für Tamoxifen stellen ebenfalls Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Schwangerschaft und Stillzeit dar [1]. Entsprechendes gilt für die Aromatasehemmer Anastrozol [5], Letrozol (einschließlich Prämenopause) [7] und Exemestan (einschließlich Prämenopause) [6].

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

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

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

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

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

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen 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 bzw. der WHO, verschiedene Publikationen bzw. eigene Datenbankauswertungen (IQVIA, ADELPHI) [14] herangezogen.

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

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: 28.01.2022) herangezogen [15].

### **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. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm® 20 mg Tabletten. April 2021.
2. Astra Zeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg. April 2015.
3. Takeda GmbH. Fachinformation Enantone®-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Juni 2021.
4. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. April 2022.
5. Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten. Dezember 2020.
6. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tabletten. Mai 2021.
7. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten. Januar 2021.
8. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angabe. Herausgegeben vom: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2022.
9. Takeda GmbH. Fachinformation Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Juni 2021.
10. LAUER-FISCHER GmbH. Lauer Taxe Stand 28.01. 2022. Aufgerufen am: 28.01.2022. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf) 2019. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-395\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)). 2020. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ribociclib\\_D-518-TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung) 2020. Aufgerufen am: 28.02.2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14\\_AM-RL\\_XII\\_Neratinib\\_D-506\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf).
14. Lilly Deutschland GmbH. Patientenherleitung: IQVIA, ADELPHI, März 2022.
15. Lilly Deutschland GmbH. Berechnung Jahrestherapiekosten, März 2022.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

Brustkrebs im frühen Stadium.

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

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

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

#### **Dosierung**

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

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

##### *Brustkrebs im frühen Stadium*

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

##### *Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs*

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

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

### *Dosisanpassungen*

Bestimmte 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  $\geq 8 \text{ g/Deziliter (dl)}$  betragen (siehe Tabelle der FI).

### *Empfehlungen zum Vorgehen bei Diarrhö*

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

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

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

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

### *Empfehlungen zum Vorgehen bei venösen thromboembolischen Ereignissen (VTEs) und*

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

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

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

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

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

fortgesetzt werden. Alternativ kann die Abemaciclib-Dosis auf 50 mg Abemaciclib einmal täglich reduziert oder abgesetzt werden.

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

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patientinnen*

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

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

#### *Leberfunktionsstörung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### *Art der Anwendung*

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

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

### **Gegenanzeigen**

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

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

### *Neutropenie*

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

### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

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

### *Venöse Thromboembolie*

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

### *Erhöhte Aminotransferasen*

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

### *Diarrhö*

Diarrhö ist die häufigste 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 7 bis 12 Tage (Grad 2) bzw. 5 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 und Patienten mit viszeraler Krise.

#### *Lactose*

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

#### *Natrium*

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

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

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

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

#### *CYP3A4-Inhibitoren*

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

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

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

### *CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin führte zu einem Absinken der Plasma-Konzentration von Abemaciclib um 95% und der freien, der Aktivität angepassten Plasma-Konzentration von Abemaciclib und seinen aktiven Metaboliten gemessen an Area Under the Curve ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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. Während bei Ratten keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt wurden, weisen zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Mäusen, Ratten und Hunden jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane bei Mäusen, Ratten oder Hunden und keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung bei Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

## **Nebenwirkungen**

### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

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

Von den häufigsten NW traten Ereignisse Grad  $\geq 3$  mit einer Häufigkeit von weniger als 5% auf, mit Ausnahme von Neutropenie, Leukopenie und Diarrhö.

Tabelle 3-22: Gemeldete Nebenwirkungen in Phase-3-Studien von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 3.559)

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexia <sup>e</sup> Fatigue		
Untersuchungen	Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht <sup>g</sup> Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht <sup>g</sup>		

<sup>a</sup> Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Tamoxifen oder Fulvestrant.

<sup>b</sup> Infektionen enthalten alle bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der Systemorganklasse (SOC) Infektionen und parasitäre Erkrankungen sind.

<sup>c</sup> Venöse thromboembolische Ereignisse umfassen tiefe Venenthrombose (TVT), pulmonale Embolie, zerebrale Sinusvenenthrombose, axilläre Subklaviavenenthrombose, TVT der Vena cava inferior und Beckenvenenthrombose.

<sup>d</sup> ILD / Pneumonitis für Brustkrebs im frühen Stadium (eBC) umfasst alle gemeldeten bevorzugten Bezeichnungen, die Teil der MedDRA Standardised MedDRA Queries (SMQ) interstitielle Lungenerkrankung sind. Für metastasierten Brustkrebs (mBC) umfassen die bevorzugten Bezeichnungen interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, organisierende Pneumonie, Lungenfibrose und Bronchiolitis obliterans.

<sup>e</sup> Berücksichtigt werden nur NW im metastasierten Stadium (MONARCH-2-Studie und MONARCH-3-Studie)

<sup>f</sup> Berücksichtigt werden nur NW im frühen Stadium (MONARCH-E-Studie)

<sup>g</sup> Häufig im frühen Stadium (MONARCH-E), sehr häufig im metastasierten Stadium (MONARCH-2 und MONARCH-3)

<sup>h</sup> Häufig im metastasierten Stadium (MONARCH-2 und MONARCH-3), sehr häufig im frühen Stadium (MONARCH-E).

### ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

#### *Neutropenie*

Neutropenie wurde studienübergreifend sehr häufig berichtet. In der MONARCH-E-Studie wurde bei 45,8% der Patientinnen eine Neutropenie berichtet. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 19,1% der Patientinnen/Patienten berichtet, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie einnahmen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 30 Tage, die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 16 Tage. Febrile Neutropenie

wurde bei 0,3% der Patientinnen berichtet. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 wurde bei 45,1% der Patientinnen eine Neutropenie berichtet. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2% der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen einer Neutropenie Grad 3 oder 4 betrug 29 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. In der MONARCH-E-Studie betrug die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Diarrhö jeglichen Grades 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 7 Tage bei Grad 2 bzw. 5 Tage bei Grad 3. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 betrug die mediane Zeit bis zum Eintritt des ersten Diarrhö-Ereignisses jeglichen Grades etwa 6 bis 8 Tage, die mediane Dauer der Diarrhö betrug 9 bis 12 Tage bei Grad 2 bzw. 6 bis 8 Tage bei Grad 3. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib (siehe Abschnitt 4.2) ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

#### *Erhöhte Aminotransferasen*

In der Studie MONARCH-E wurden bei Patientinnen/Patienten, die Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie erhielten, sehr häufig ALT- oder AST-Erhöhungen berichtet (12,3% bzw. 11,8%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 2,6% bzw. 1,6% der Patientinnen/Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 118 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 14,5 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der AST-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 90,5 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 11 Tage.

In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 wurden bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1% bzw. 14,2%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1% und 4,2% der Patientinnen berichtet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der ALT-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 57 bis 61 Tage und die mediane Zeit bis zum Rückgang betrug 14 Tage. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der AST-Erhöpfung Grad 3 oder 4 betrug 71 bis 185 Tage und die mediane Zeit bis zur Normalisierung betrug 13 bis 15 Tage. Eine Dosisanpassung wird für Patientinnen empfohlen, die eine ALT- oder AST-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 zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte. In der Studie MONARCH-E wurde bei 99,3% der Patientinnen ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte (basierend auf

Laborbefunden) festgestellt, davon hatten 0,5% der Patientinnen Erhöhungen Grad 3 oder 4. Bei Patientinnen, die eine alleinige endokrine Therapie erhielten, wurde bei 91,0% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 konnte bei 98,3% der Patientinnen ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte (basierend auf Laborbefunden) festgestellt werden; davon hatten 1,9% der Patientinnen Erhöhungen Grad 3 oder 4. Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant 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 stiegen Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher.

### Überdosierung

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

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

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

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des 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.*

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung:

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

Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (Post authorisation efficacy study (PAES)): Zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Verzenios in Kombination mit einer endokrinen Therapie zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko, sollte der MAH eine 5-Jahres-Follow-up-Untersuchung der MONARCH-E-Studie vorlegen.

Fällig am: Q2/2025

*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 1.3) beschrieben [2] und werden im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht:

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

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

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

*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. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. April 2022.
2. Eli Lilly and Company. EU Risk Management Plan (Version 1.3) Abemaciclib. 2022.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die 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 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

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

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
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute neutrophil counts; AST: Aspartat-Aminotransferase			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

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

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es

*Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.*

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

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

Als Quelle wurde die EBM-Version vom 3. Quartal 2021 [2] herangezogen.

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

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

Nicht zutreffend

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

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

1. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. April 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2021. 2021. Aufgerufen am: 21.03.2022. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2021.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2021.pdf)