

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ribociclib (Kisqali®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 C

Adjuvante Kombinationstherapie mit einem Aromatasehemmer bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko

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

Stand: 16.12.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 8 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 21 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 22 |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 25 |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation | 25 |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung | 32 |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland | 38 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation | 44 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | 53 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 54 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 | 55 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 61 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer | 61 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 66 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 69 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 73 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 75 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen | 77 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 79 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 | 79 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 82 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 82 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen | 94 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels | 94 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 95 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 96 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 96 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 | 97 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 98 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 | 101 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Ribociclib..... | 10 |
| Tabelle 3-2: Vom G-BA für das geplante Anwendungsgebiet von Ribociclib festgelegte Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien..... | 11 |
| Tabelle 3-3: Zugelassene medikamentöse Arzneimittel (endokrine Therapien) bei frühem Brustkrebs für prämenopausale Patientinnen..... | 12 |
| Tabelle 3-4: Evidenzlage für die überlegene Wirksamkeit von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs..... | 16 |
| Tabelle 3-5: Adjuvante endokrine Therapieempfehlung relevanter Leitlinien für prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs..... | 18 |
| Tabelle 3-6: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien des Dossiers..... | 21 |
| Tabelle 3-7: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [10]..... | 28 |
| Tabelle 3-8: Stadien-Einteilung des Mammakarzinoms nach UICC [10]..... | 29 |
| Tabelle 3-9: Molekulare Klassifikation des Mammakarzinoms [4, 10, 20]..... | 30 |
| Tabelle 3-10: Differenzierte Systemtherapie in der kurativen Situation bei HR-positivem/HER2-negativem frühem Mammakarzinom gemäß AGO [31]..... | 33 |
| Tabelle 3-11: Initiale adjuvante endokrine Therapieempfehlung der AGO [28]..... | 35 |
| Tabelle 3-12: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland..... | 39 |
| Tabelle 3-13: 5-Jahres-Prävalenzraten (rohe Raten pro 100.000) des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland..... | 39 |
| Tabelle 3-14: Inzidenz (Fallzahlen) des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland nach Altersgruppen..... | 40 |
| Tabelle 3-15: Inzidenzraten (rohe Raten pro 100.000) des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland..... | 41 |
| Tabelle 3-16: Inzidente Brustkrebspatientinnen in der GKV in den Jahren 2018 bis 2021..... | 43 |
| Tabelle 3-17: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen und Männern in Deutschland..... | 43 |
| Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation..... | 44 |
| Tabelle 3-19: ICD-10-Kodierung zum Aufgreifen der Zielpopulation..... | 47 |
| Tabelle 3-20: ICD-10-Kodierungen zum Ausschluss anderer Krebsarten..... | 47 |
| Tabelle 3-21: ICD-10-Kodierungen zum Ausschluss von Metastasen..... | 47 |
| Tabelle 3-22: ATC- und OPS-Codes zum Ausschluss von HER2-Positivität..... | 48 |
| Tabelle 3-23: ATC- und OPS-Codes zum Einschluss von HR-Positivität..... | 48 |
| Tabelle 3-24: Anteil des UICC-Stadiums I an Gesamtheit der Erstdiagnosen (ohne Stadium IV)..... | 50 |
| Tabelle 3-25: Ergebnisse zur Herleitung der Größe der Zielpopulation für das Jahr 2024..... | 51 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 3-26: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 53 |
| Tabelle 3-27: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 62 |
| Tabelle 3-28: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 64 |
| Tabelle 3-29: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 66 |
| Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 69 |
| Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 73 |
| Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 74 |
| Tabelle 3-33: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) | 75 |
| Tabelle 3-34: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... | 76 |
| Tabelle 3-35: Empfohlene Richtwerte zur Dosisanpassung | 83 |
| Tabelle 3-36: Dosisanpassung und Management – Neutropenie | 83 |
| Tabelle 3-37: Dosisanpassung und Management – Hepatobiliäre Toxizität..... | 84 |
| Tabelle 3-38: Dosisanpassung und Management – QT-Verlängerung | 85 |
| Tabelle 3-39: Dosisanpassung und Management – ILD/Pneumonitis | 86 |
| Tabelle 3-40: Dosisanpassung und Management – Andere Toxizitäten | 86 |
| Tabelle 3-41: Maßnahmen zur Risikominimierung | 95 |
| Tabelle 3-42: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 98 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ABCSG-12 | Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12 |
| AGO | Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. |
| AI | Aromatasehemmer/Aromataseinhibitor |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| AMPreisV | Arzneimittelpreisverordnung |
| ANC | Absolute neutrophil count (Gesamtzahl der Neutrophilen) |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| AT | Anthrazyklin/Taxan |
| ATC | anatomisch therapeutisch chemisch |
| AUC | Area under the curve (Fläche unter der Kurve) |
| AVP | Apothekenverkaufspreis |
| BCRP | Breast cancer resistance protein |
| BfArM | Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte |
| BRCA | Breast Cancer Gene (Brustkrebsgen) 1 und 2 |
| BSEP | Bile salt export pump |
| CDK | Cyclin dependent kinase (Cyclin-abhängige Kinase) |
| CDK4/6i | CDK4 und 6-Inhibitor |
| C _{Max} | Maximale Plasmakonzentration |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DADB | Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. |
| EAT | erweiterte adjuvante Therapie |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| EKG | Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| ER | Estrogen receptor (Östrogen-Rezeptor) |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| EU | Europäische Union |
| FTA | Filmtablette |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. |
| GFR | Glomeruläre Filtrationsrate |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GnRH | Gonadotropin-Releasing-Hormon |
| GOP | Gebührenordnungsposition |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| HDL-C | High Density Lipoprotein Cholesterin |
| HER | Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) |
| HOBOE | Hormonal Bone Effects (Trial) |
| HR | Hormonrezeptor/Hazard Ratio |
| ICD | International classification of diseases |
| IMP | Implantat |
| IU | International Unit |
| Ki67 | Kiel-Antigen Nr. 67 |
| LHRH | Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion protein |
| Mic | Mikroinvasion |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| NCCN | National Comprehensive Cancer Network |
| OCT | Organic cation transporter |
| OFS | Ovarialfunktionssuppression |
| ONG | Obere Normgrenze |
| PALB2 | Partner and localizer of BRCA2 |
| PARPi | Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor |
| P-gp | P-Glykoprotein |
| PR | Progesteron-Rezeptor |
| PZN | Pharmazentralnummer |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| QTcF | QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia |
| Rb | Retinoblastom-Protein |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RMP | Risikomanagement-Plan |
| RMS | Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel |
| RR | Rate Ratio |
| SERD | Selektiver Östrogenrezeptor-Degrader/Downregulator |
| SERM | Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOFT | Suppression of Ovarian Function Trial |
| TEXT | Tamoxifen and Exemestane Trial |
| TNM | Tumor – Node – Metastasis |
| TRM | Tumorregister München |
| TRS | Trockensubstanz mit Lösungsmittel |
| UICC | Union Internationale Contre le Cancer |
| UNG | Untere Normgrenze |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten |
| ZN | Zoledronsäure |

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.

Aufgrund des Anwendungsgebiets, das vor allem Frauen umfasst, wird zur besseren Lesbarkeit der Texte bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern in der Regel die weibliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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.

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte die

endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone) kombiniert werden [1].

Die Zielpopulation für Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird für das Dossier in drei Subpopulationen mit folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien unterteilt (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für Ribociclib

| | Subpopulation | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
|--|---|---|
| A1 | Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | - Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen ^a |
| A2 | Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | - Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ^b |
| A3 | Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | - Tamoxifen ^a |
| a: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [2] b: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [2], erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Herleitung siehe Abschnitt 3.1.2) | | |

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ für Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet fand am 25.07.2019 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2019-B-075). Der Wortlaut des geplanten Anwendungsgebiets lautete:

„Ribociclib wird in Kombination mit einer endokrinen Standard-Therapie angewendet zur adjuvanten Behandlung von Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Brustkrebs mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko.“

Für das geplante Anwendungsgebiet legte der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib wie folgt fest [2] (Tabelle 3-2):

Tabelle 3-2: Vom G-BA für das geplante Anwendungsgebiet von Ribociclib festgelegte Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien

| | Subpopulation | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
|-----------|---|--|
| A1 | Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Brustkrebs mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion | - Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen |
| A2 | Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Brustkrebs mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion | - Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) |
| A3 | Männer mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Brustkrebs mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Tumorresektion | - Tamoxifen |

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.

Das der letzten Beratungsanfrage im Jahr 2019 zugrundeliegende, damals geplante Anwendungsgebiet von Ribociclib lautete:

„Ribociclib wird in Kombination mit einer endokrinen Standard-Therapie angewendet zur adjuvanten Behandlung von Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Brustkrebs mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko.“

Der Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets von Ribociclib ist:

„Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen

Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet“ [1].

Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ergeben sich durch die Umformulierung des Anwendungsgebiets keine relevanten inhaltlichen Änderungen an der Zielpopulation, so dass die Einteilung in die drei Subpopulationen (postmenopausale Frauen, prämenopausale Frauen und Männer) mit jeweils eigenen zweckmäßigen Vergleichstherapien aus der damaligen Beratung [2] weiterhin gilt. Der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für postmenopausale Frauen sowie für Männer (Subpopulationen A1 und A3) aus der damaligen Beratung [2] wird für das vorliegende Dossier ebenfalls gefolgt (Tabelle 3-2).

Allerdings unterscheidet sich das tatsächlich zugelassene Anwendungsgebiet vom damals beim G-BA beratenen Anwendungsgebiet darin, dass im Gegensatz zum beratenen „intermediären bis hohen Rezidivrisiko“ von der tatsächlichen Zulassung nur noch Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko abgedeckt sind. Da Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko eine möglichst potente Therapie benötigen und aufgrund einer Weiterentwicklung der medizinischen Erkenntnisse seit dem Jahr der G-BA-Beratung (2019), sind aus Sicht der Novartis Pharma GmbH für prämenopausale Frauen (Subpopulation A2) neben Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (z. B. durch die Gabe eines Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogons) als gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

Dies leitet sich aus den Kriterien zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Kapitel 5, § 6 Abs. 3 der VerfO des G-BA wie folgt ab:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Der Zulassungsstatus der endokrinen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet ist in Tabelle 3-3 dargestellt. Es werden nur Arzneimittel aufgeführt, die (unter anderem oder explizit) für prämenopausale Patientinnen zugelassen sind.

Tabelle 3-3: Zugelassene medikamentöse Arzneimittel (endokrine Therapien) bei frühem Brustkrebs für prämenopausale Patientinnen

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet laut Fachinformation |
|----------------------|--|
| Antiöstrogene | |
| Tamoxifen | z. B. Nolvadex® [3]: - Adjuvante Therapie nach Primärbehandlung des Mammakarzinoms. |
| GnRH-Analoga | |
| Goserelin | z. B. Zoladex® [4]: - Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. |
| Leuprorelin | z. B. Trenantone® [5]: |

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

| Wirkstoff | Anwendungsgebiet laut Fachinformation |
|---|---|
| | - Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. |
| Triptorelin | <u>z. B. Pamorelin® [6]:</u> - Zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidiv-Risiko, für die der prämenopausale Status nach Chemotherapie bestätigt ist. |
| Aromatasehemmer | |
| Anastrozol | Die Zulassungen von Goserelin und Leuprorelin beinhalten indirekt die Kombinationsmöglichkeit mit endokrinen Wirkstoffen und die Zulassung von Triptorelin beinhaltet die adjuvante Kombinationstherapie mit [...] einem Aromatasehemmer bei HR-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, wenn der prämenopausale Status nach Abschluss einer Chemotherapie bestätigt wurde: |
| Letrozol | <u>z. B. Zoladex® [4]:</u> Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom (prä- und perimenopausale Frauen), bei denen eine endokrine Behandlung angezeigt ist. <u>z. B. Trenantone® [5]:</u> Mammakarzinom prä- und perimenopausaler Frauen, sofern eine endokrine Behandlung angezeigt ist. |
| Exemestan | <u>z. B. Pamorelin® [6]:</u> Zur adjuvanten Behandlung in Kombination mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs im Frühstadium und hohem Rezidiv-Risiko, für die der prämenopausale Status nach Chemotherapie bestätigt ist. |
| GnRH-Analoga, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga | |

Allen drei **GnRH-Analoga** ist gemein, dass sie nur bei prä- bzw. perimenopausalen Frauen mit Mammakarzinom zur Anwendung kommen dürfen. Des Weiteren wird im Anwendungsgebiet von Goserelin und Leuprorelin keine Einschränkung hinsichtlich der endokrinen Therapie definiert, so dass dem behandelnden Arzt die Wahl des Kombinationspartners (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) freigestellt ist. Lediglich im Anwendungsgebiet von Triptorelin findet eine Spezifizierung auf die Kombination mit Tamoxifen oder einen Aromatasehemmer statt. Daher sind aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sowohl Goserelin als auch Leuprorelin und Triptorelin jeweils in Kombination mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern zur Behandlung des HR-positiven Mammakarzinoms bei prämenopausalen Frauen zugelassen.

Aromatasehemmer sind zwar explizit für die adjuvante Behandlung postmenopausaler Frauen zugelassen, unter kontinuierlicher Gabe von GnRH-Analoga werden prämenopausale Frauen

jedoch klinisch in den postmenopausalen Hormonstatus überführt, da diese Wirkstoffe die Ovarialfunktion vollständig unterdrücken und das Serumöstradiol auf zur Postmenopause vergleichbare Werte senken. Auch eine bilaterale Ovariectomie führt zu funktionell postmenopausalen Östrogenspiegeln (s. u.). Die therapeutische Gleichstellung von postmenopausalen Frauen und prämenopausalen Frauen, deren postmenopausaler Hormonstatus medikamentös oder operativ herbeigeführt wird, gilt sowohl im Versorgungsalltag als auch in den Leitlinien als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse [7]. So schreibt beispielsweise die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) in ihrer Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms: „Eine prämenopausale Patientin unter GnRH-Analogen-Therapie oder nach Ovariectomie kann analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden“ [8]. Prämenopausale Patientinnen, die mit GnRH-Analoga behandelt werden oder eine bilaterale Ovariectomie erhielten, können daher mit Aromatasehemmern behandelt werden. Der Einsatz von GnRH-Analoga in Kombination mit Aromatasehemmern zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms bei prämenopausalen Frauen erfolgt daher zulassungskonform, da eine Ausschaltung der Ovarialfunktion erfolgt. Die explizite Nennung der Kombination von Aromatasehemmern mit GnRH-Analoga im Indikationstext der Fachinformationen von beispielsweise Triptorelin und Abemaciclib [6, 9] für prämenopausale Frauen unterstreicht, dass auch die Zulassungsbehörden / die EMA die Anwendung einer Kombination von GnRH-Analoga und Aromatasehemmern bei prämenopausalen Frauen als zulassungskonform einstufen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) schließt sich dieser Auffassung an und bestätigt, dass die Zulassungen von Aromatasehemmern und Goserelin formal gesehen Patientinnen nicht ausschließen, deren Menopause medikamentös (z.B. durch Goserelin) induziert wurde [10].

Bei HR-positiven/HER2-negativen primären Mammakarzinomen mit entsprechend hohem Rezidivrisiko ist die adjuvante **Chemotherapie** eine der endokrinen Therapie vorgeschaltete Option [11]. Ziel ist die weitere Intensivierung der adjuvanten Therapie. Die Chemotherapie kann die endokrine Therapie bei einer kurativen Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen primären Mammakarzinoms jedoch nicht ersetzen. Daher wurde auf eine Darstellung von entsprechend zugelassenen Chemotherapeutika in Tabelle 3-3 verzichtet.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

Bei prämenopausalen Frauen kann eine Reduktion des Östrogenspiegels über eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels GnRH-Analoga oder durch bilaterale Ovariectomie erfolgen [11]. Prämenopausale Frauen erreichen durch diese therapeutischen Maßnahmen funktionell postmenopausale Östrogenspiegel. Als Alternative zu GnRH-Analoga ist die Ovariectomie als Teil der adjuvanten Therapie bei Mammakarzinomen im Rahmen der Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar.

Als weitere nicht-medikamentöse adjuvante Behandlung bei prämenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs steht die **Strahlentherapie** zur Verfügung. Diese ist ebenfalls grundsätzlich im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar. Die adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden, sie stellt jedoch keine nicht-medikamentöse Alternative zur endokrinen Therapie dar [11].

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

Bei keinem der in Tabelle 3-3 gelisteten Wirkstoffe wurde der patientenrelevante Nutzen durch den G-BA in der Subpopulation der prämenopausalen Patientinnen bewertet.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Aus den folgenden Gründen gehören Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion neben Tamoxifen (ggf. in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) aus Sicht der Novartis Pharma GmbH nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko (Subpopulation A2):

Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion sind bei prämenopausalen Patientinnen wirksamer als Tamoxifen

Die überlegene Wirksamkeit von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen bei der Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs ist bereits seit fast 10 Jahren bekannt. So konnte beispielsweise eine Meta-Analyse der Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) von Studien mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen mit Östrogenrezeptor (ER)-positivem Brustkrebs im Frühstadium zeigen, dass Aromatasehemmer die Rezidivrate im Vergleich zu Tamoxifen über den 5-Jahres-Behandlungszeitraum um etwa ein Drittel senken [12].

Bei prämenopausalen Patientinnen dürfen Aromatasehemmer nur unter gleichzeitiger Ausschaltung der Ovarialfunktion angewendet werden. Es existieren inzwischen mehrere RCT, die die Wirksamkeit von Aromatasehemmern in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion – also bei prämenopausalen Patientinnen mit medizinisch postmenopausalem Status – im Vergleich zu Tamoxifen untersucht haben (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Evidenzlage für die überlegene Wirksamkeit von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs

| Studie, ClinicalTrials.gov Identifier, [Quelle] | Studien- (Teil)population | Vergleich | Studienergebnisse (ausgewählte) |
|--|---|---|---|
| Einzelstudien (RCT) | | | |
| SOFT NCT00066690 [13-15] | HR-positive prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs | Tamoxifen vs. Tamoxifen + Triptorelin vs. Exemestan + Triptorelin | - 8-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens ^a : Tamoxifen: 78,9 % Tamoxifen + Triptorelin: 83,2 % Exemestan + Triptorelin: 85,9 % - 8-Jahres-Rate des fernrezidivfreien Überlebens ^b : Tamoxifen: 80,0 % Tamoxifen + Triptorelin: 82,1 % Exemestan + Triptorelin: 84,5 % |
| TEXT NCT00066703 [13, 15] | HR-positive prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs | Tamoxifen + Triptorelin vs. Exemestan + Triptorelin | - 8-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens ^b : Tamoxifen + Triptorelin: 77,7 % Exemestan + Triptorelin: 84,6 % - 8-Jahres-Rate des fernrezidivfreien Überlebens ^c : Tamoxifen + Triptorelin: 89,6 % Exemestan + Triptorelin: 93,0 % |
| ABCSG-12^d NCT00295646 [16, 17] | HR-positive prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs | Tamoxifen + Goserelin vs. Anastrozol + Goserelin, +/- ZN | - 4-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens: Tamoxifen + Goserelin: 92,8 % Anastrozol + Goserelin: 92,0 % |
| HOBEO NCT00412022 [18] | HR-positive prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs | Tamoxifen + Triptorelin vs. Letrozol + Triptorelin vs. [Letrozol + Triptorelin + ZN] | - 5-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens: Tamoxifen + Triptorelin: 85,4 % Letrozol + Triptorelin: 93,2 % [Letrozol + Triptorelin + Zoledronsäure: 93,3 %] |
| Kombinierte und Meta-Analysen | | | |
| SOFT + TEXT [13, 19] | s.o. | s.o. | - 8-Jahres-Rate des krankheitsfreien Überlebens ^c : Tamoxifen + Triptorelin: 82,7 % Exemestan + Triptorelin: 88,1 % - 8-Jahres-Rate des fernrezidivfreien Überlebens ^c : Tamoxifen + Triptorelin: 89,6 % Exemestan + Triptorelin: 93,0 % - 8-Jahres-Rate des Gesamtüberlebens ^c : Tamoxifen + Triptorelin: 93,4 % |

| Studie, ClinicalTrials.gov Identifier, [Quelle] | Studien- (Teil)population | Vergleich | Studienergebnisse (ausgewählte) |
|---|------------------------------|-----------|---|
| | | | Exemestan + Triptorelin: 94,1 % |
| ABCSG-12 + SOFT + TEXT + HOBOE^e [20] | s.o. | s.o. | - 10-Jahres-Risiko des Wiederauftretens von Brustkrebs: Tamoxifen: 17,5 % Aromatasehemmer: 14,7 % - 10-Jahres-Risiko des Auftretens von Fernrezidiven: Tamoxifen: 12,1 % Aromatasehemmer: 10,2 % |
| <p>a: Gesamte Studienpopulation b: HER2-negative Patientinnen, die zusätzlich eine Chemotherapie erhielten c: Gesamtheit der HER2-negativen Patientinnen aus der SOFT- und der TEXT-Studie d: Einzige Studie, die keine Überlegenheit eines Aromatasehemmers gegenüber Tamoxifen zeigen konnte e: Der Studienarm mit Patientinnen, die Letrozol plus Zoledronsäure erhielten, wurde von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>ABCSG-12, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12; HOBOE, Hormonal Bone Effects (Trial); HR, Hormonrezeptor; SOFT, Suppression of Ovarian Function Trial; TEXT, Tamoxifen and Exemestane Trial; ZN, Zoledronsäure</p> | | | |

Die Mehrheit der **Einzelstudien** zeigte eine überlegene Wirksamkeit von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen bei der Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs (Tabelle 3-4).

In einer kombinierten Analyse der Studienpopulationen aus der **SOFT- und der TEXT-Studie** konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit dem Aromatasehemmer Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Jahren bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs zu einem längeren krankheitsfreien Überleben und einer längeren Freiheit von Fernrezidiven führte als die Behandlung mit Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Krankheitsfreies Überleben: Hazard Ratio (HR) = 0,70 [0,60 – 0,83]; Fernrezidivfreies Überleben: HR = 0,69 [0,56 – 0,85]). Bei diesen Patientinnen zeigte sich auch ein längeres Gesamtüberleben unter einer Behandlung mit Exemestan in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (HR = 0,86 [0,68 – 1,10]) [13]. Die Studien belegen somit eine überlegene Wirksamkeit des Aromatasehemmers Exemestan gegenüber Tamoxifen (jeweils zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs.

Die kürzlich durchgeführte **Meta-Analyse** der EBCTCG kombinierte die Studiendaten aller vier oben beschriebenen Einzelstudien (**ABCSG-12-, SOFT-, TEXT- und HOBOE-Studie**) [20]. Insgesamt flossen Daten von 7.030 prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs in die Analyse ein. Diese Meta-Analyse zeigte ebenfalls konsistent, dass Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion für prämenopausale Patientinnen mit

frühem Brustkrebs einen signifikant größeren Nutzen für das krankheitsfreie Überleben haben als Tamoxifen mit oder ohne Ausschaltung der Ovarialfunktion (Krankheitsfreies Überleben: Rate Ratio (RR) = 0,79 [0,69 – 0,90], $p < 0,001$; Fernrezidivfreies Überleben: RR = 0,83 [0,71 – 0,97], $p = 0,018$).

Die bei älteren, postmenopausalen Patientinnen unter Behandlung mit Aromatasehemmern bekannten Nebenwirkungen wie Knochenbrüche (die durch den Einsatz von Bisphosphonaten zur Erhaltung der Knochendichte abgemildert werden können), traten in dem untersuchten jüngeren Patientinnenkollektiv selten auf [20].

Insgesamt bestätigen diese Meta-Analysen der Evidenzklasse 1a die überlegene Wirksamkeit von Aromatasehemmern gegenüber Tamoxifen (jeweils zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) bei prämenopausalen Patientinnen mit frühem Brustkrebs [20]. Anastrozol, Letrozol und Exemestan haben in den randomisierten Studien in der adjuvanten Behandlung eine untereinander vergleichbare Wirksamkeit und ähnliche Toxizitätsprofile gezeigt, weshalb alle drei selektiven Aromatasehemmer gleichermaßen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib bei prämenopausalen Patientinnen (Subpopulation A2) in Frage kommen.

Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion haben eine klare Leitlinienempfehlung für prämenopausale Patientinnen mit erhöhtem Rezidivrisiko

Bei prämenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko wird basierend auf dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse die adjuvante Therapie mit Tamoxifen (ggf. mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) gleichwertig neben einer Therapie mit einem Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion empfohlen. Dies geht aus den folgenden, aktuell für Deutschland relevanten Leitlinien¹ hervor (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Adjuvante endokrine Therapieempfehlung relevanter Leitlinien für prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs

| Leitlinie | Therapieempfehlung | Evidenzgrad | Empfehlungsgrad |
|-----------|---|-------------|-----------------|
| ESMO | OFS + Tamoxifen; 5 Jahre ODER OFS + AI; 5 Jahre (erhöhtes Rezidivrisiko) | I | A ^a |

¹ Die interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2021 befindet sich derzeit in Überarbeitung und gibt nicht mehr den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse wieder.

| Leitlinie | Therapieempfehlung | Evidenzgrad | Empfehlungsgrad |
|--|---|-------------|--------------------------|
| AGO | Tamoxifen; 5 Jahre + OFS; 2-5 Jahre ODER AI + OFS; 5 Jahre <i>(erhöhtes Rezidivrisiko)</i> | 1a | ++ ^b |
| NCCN | Tamoxifen ± OFS; 5 Jahre ODER AI + OFS; 5 Jahre <i>(erhöhtes Rezidivrisiko)</i> | hoch | Kategorie 1 ^c |
| <p>a: Starke Belege für die Wirksamkeit mit einem erheblichen klinischen Nutzen, dringend empfohlen b: ++ = Diese Untersuchung oder therapeutische Maßnahme ist für die Patienten von großem Nutzen, kann uneingeschränkt empfohlen werden und sollte durchgeführt werden. c: Kategorie 1 = Einheitlicher Konsensus, dass die Therapie adäquat ist.</p> <p>AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; AI, Aromatasehemmer; ESMO, European Society for Medicinal Oncology; GR, Oxford Grades of Recommendation; LOE, Oxford Levels of Evidence; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; OFS, Ovarialfunktionssuppression</p> | | | |

Die **European Society for Medicinal Oncology (ESMO)-Leitlinie** empfiehlt für prämenopausale Patientinnen mit HR-positivem, frühen Brustkrebs und erhöhtem Rezidivrisiko eine Ausschaltung der Ovarialfunktion in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Tamoxifen. Die Leitlinie hebt dabei die bessere Wirksamkeit der Kombination mit Aromatasehemmern im Vergleich zu Tamoxifen bezogen auf das Rezidivrisiko hervor [21].

Auch die **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)** empfiehlt für prämenopausale Patientinnen bei frühem Brustkrebs mit erhöhtem Rezidivrisiko als endokrine adjuvante Therapie der ersten Wahl entweder Tamoxifen (über 5 Jahre) mit zusätzlicher Ausschaltung der Ovarialfunktion (über 2 – 5 Jahre) ODER einen Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (beides über 5 Jahre) [22]. Diese Empfehlungen basieren auf der Meta-Analyse der EBCTCG und sind als gleichwertig zu betrachten [20].

Die aktuelle **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie** empfiehlt ebenfalls als adjuvante endokrine Therapie sowohl Tamoxifen (ggf. mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) als auch Aromatasehemmer in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen [23].

Die Ausschaltung der Ovarialfunktion kann dabei mittels bilateraler Ovariectomie oder medikamentös durch die Gabe eines GnRH-Analogons erfolgen. In Bezug auf den Wirkstoff schränkt keine der Leitlinien die Empfehlung auf eines der drei zugelassenen GnRH-Analoga ein (Goserelin, Leuprorelin oder Triptorelin). Alle Leitlinienempfehlungen verweisen auf den Einsatz von GnRH-Analoga im Allgemeinen, so dass sich hierbei keine Präferenz für einen

Wirkstoff ergibt und folglich alle drei zugelassenen Wirkstoffe als gleichermaßen geeignet anzusehen sind.

Aromatasehemmer sind für die Zielpopulation von Ribociclib indiziert; Patientinnen in der Zielpopulation kommen für eine Therapie mit Aromatasehemmer infrage

Ribociclib wird gemäß Anwendungsgebiet bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko eingesetzt [1]. Dieses Anwendungsgebiet unterscheidet sich vom damals beim G-BA beratenen Anwendungsgebiet darin, dass im Gegensatz zum beratenen „intermediären bis hohen Rezidivrisiko“ von der tatsächlichen Zulassung nur noch Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko abgedeckt sind. Ein Rezidiv bedeutet in der vorliegenden, adjuvanten Therapiesituation zumeist das Ende des kurativen Ansatzes; eine „zweite Chance“ für die Patientinnen eröffnet sich somit in der Regel nicht. Der G-BA schreibt selbst: „Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar“ [24]. Prämenopausale Patientinnen haben aufgrund eines bei Diagnose häufiger bereits fortgeschrittenen Tumorstadiums ein höheres Rezidivrisiko als postmenopausale Patientinnen [25, 26] und benötigen daher eine potente und effektive Therapie zur bestmöglichen Vermeidung von Rezidiven.

Hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven stellen Aromatasehemmer in Kombination mit GnRH-Analoga, wie anhand der zuvor dargelegten Evidenz zu erkennen ist, im Vergleich zu Tamoxifen die wirksamere Alternative dar. Daher sollten sowohl bei postmenopausalen als auch bei prämenopausalen Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko Aromatasehemmer (bei prämenopausalen Patientinnen in Kombination mit GnRH-Analoga) in Erwägung gezogen werden. Die zuvor erwähnten Leitlinien unterstützen dies.

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst Patientinnen, die für Ribociclib infrage kommen. Gemäß Fachinformation ist Ribociclib bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs stets mit einem Aromatasehemmer zu kombinieren. Prämenopausale Patientinnen sollen zusätzlich ein GnRH-Analogon erhalten [1]. Folglich müssen Patientinnen auch für eine Therapie mit Aromatasehemmern infrage kommen. Prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs, für die Aromatasehemmer keine geeignete Therapie darstellen, gehören nicht zur Zielpopulation. Aromatasehemmer in Kombination mit GnRH-Analoga stellen daher eine adäquate Vergleichstherapie für prämenopausale Patientinnen dar.

Gesamtfazit zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Subpopulation

A2:

Die oben dargelegte Evidenz spricht aus Sicht der Novartis Pharma GmbH uneingeschränkt dafür, **Aromatasehemmer** (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) **in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion** aufgrund ihrer überlegenen Wirksamkeit und Empfehlung in relevanten Leitlinien **als gleichwertige zweckmäßige Vergleichstherapien** neben Tamoxifen für prämenopausale Patientinnen mit frühem Brustkrebs aufzunehmen.

Insgesamt resultieren damit auf Basis der vom G-BA festgelegten Subpopulationen A1 und A3 sowie auf Basis der Ausführungen zu Subpopulation A2 die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für das vorliegende Dossier (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapien des Dossiers

| | Subpopulation | Zweckmäßige Vergleichstherapie |
|---|---|---|
| A1 | Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | - Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen ^a |
| A2 | Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | - Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) <i>oder</i> - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ^b |
| A3 | Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | - Tamoxifen ^a |
| a: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [2] b: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [2], erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | |

Gegenstand des Dossiers sind die Subpopulationen A1 und A2.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für die Subpopulationen A1 und A2 die Aromatasehemmer **Anastrozol** und **Letrozol** – in Kombination mit dem GnRH-Analogen **Goserelin** zur Ausschaltung der Ovarialfunktion bei prämenopausalen Patientinnen (Subpopulation A2) – als zweckmäßige Vergleichstherapie für Ribociclib gewählt (NATALEE-Studie).

Für die Subpopulation A3 werden keine Daten vorgelegt, da keine Studien mit Ribociclib und der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tamoxifen) identifiziert wurden.

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 Informationen zum Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA sowie zu möglichen nicht-medikamentösen Therapien im Anwendungsgebiet basieren auf der entsprechenden Niederschrift zum Beratungsgespräch (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2019-B-075).

Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) des BfArM wurde nach aktuell zugelassenen Wirkstoffen für prämenopausale Patientinnen im Anwendungsgebiet durchsucht.

Zur Darstellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wurden relevante, aktuelle Leitlinien gesichtet.

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten (Stand: 11/2024). 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-075 (Ribociclib). 2019.
3. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Nolvadex® 20 mg Filmtabletten (Stand: 03/2022). 2022.
4. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg Implantat (Stand: 03/2024). 2024.
5. Takeda GmbH. Fachinformation Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel (Stand: 09/2024). 2024.
6. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 3,75 mg (Stand: 03/2023). 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Elacestrant (D-986). 2024.
8. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. [Zuletzt aktualisiert am 05.04.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met.pdf.
9. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenios® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Schriftliche Stellungnahme. 2024.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.4). 2021.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet. 2015;386(10001):1341-1352. Epub 2015/07/28.

13. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-137. Epub 2018/06/05.
14. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Lang I, Ciruelos E, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(5):436-446. Epub 2014/12/17.
15. Regan MM, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Price KN, Rabaglio M, et al. Adjuvant treatment of premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: design of the TEXT and SOFT trials. *Breast.* 2013;22(6):1094-1100. Epub 2013/10/08.
16. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(7):679-691. Epub 2009/02/14.
17. Gnant M, Mlineritsch B, Stoeger H, Luschin-Ebengreuth G, Knauer M, Moik M, et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozol plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. *Ann Oncol.* 2015;26(2):313-320. Epub 2014/11/19.
18. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi F, et al. Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBEO phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer.* 2019;118:178-186. Epub 2019/06/06.
19. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Colleoni M, Lang I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(2):107-118. Epub 2014/06/03.
20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol.* 2022;23(3):382-392. Epub 2022/02/07.
21. Loibl S, Andre F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182. Epub 2023/12/13.
22. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. [Zuletzt aktualisiert am 05.04.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf.
23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer - Version 5. 2024.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pertuzumab/Trastuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HER2+, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Chemotherapie). 2023.

25. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. J Thorac Dis. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S2-8. Epub 2013/07/03.
26. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(10):1216-1223. Epub 2017/10/07.

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.

Beschreibung der Erkrankung

Der Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist ein von der Brustdrüse ausgehender **bösartiger Tumor**. Derzeit wird in Deutschland bei rund 70.000 Frauen pro Jahr die Diagnose Brustkrebs gestellt [1]. Damit ist das Mammakarzinom mit einem Anteil von circa 30 % mit Abstand die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen in Deutschland und Brustkrebs stellt die **häufigste tumorbedingte Todesursache** bei Frauen dar [1]. Männer erkranken nur sehr selten an Brustkrebs, der Anteil an den Patienten beträgt etwa 1 % [1].

Ursachen des Mammakarzinoms

Wesentliche **Risikofaktoren** für die Entwicklung von Brustkrebs sind [2]:

- Weibliches Geschlecht:
Der überwiegende Teil (ca. 99 %) der Betroffenen sind Frauen [1].
- Höheres Alter:
Der Großteil der Patientinnen erkrankt in einem Alter von 45 bis 75 Jahren, im Median sind die Frauen bei Diagnose in einem Alter von ca. 64 Jahren [1, 3].
- Genetische Prädisposition:
Keimbahnmutationen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* oder *RAD51C* stellen ein besonders hohes Erkrankungsrisiko dar [4]. Eine familiäre Häufung macht jedoch nur 5 – 10 % aller Brustkrebserkrankungen aus [1].

Eine vorangegangene gutartige Veränderung oder eine hohe Strahlenbelastung der Brust in jungen Jahren erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines bösartigen Tumors in der Brust [2, 4].

Das Ausmaß der Exposition gegenüber weiblichen Geschlechtshormonen scheint als Risikofaktor eine Rolle zu spielen. So erhöhen folgende Faktoren das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken [1, 2]:

- Späte (oder gar keine) Schwangerschaft,
- eine längere Dauer der natürlichen Östrogenexposition (frühe Menarche und/oder späte Menopause),
- hohe natürliche Level weiblicher Geschlechtshormone sowie
- kein oder kurzes Stillen.

Auch die langfristige Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva erhöht das Risiko für Brustkrebs [5].

Risikofaktoren für die Entwicklung von Brustkrebs, die sich aus der allgemeinen Lebensführung ableiten, umfassen [1]:

- Übergewicht (insbesondere eine starke Gewichtszunahme im Erwachsenenalter),
- sportliche Inaktivität und
- übermäßiger Alkoholkonsum.

Klinisches Erscheinungsbild

Das Mammakarzinom ist primär ein Tumor der Brustdrüse. Geht der Krebs von den Epithelien der Milchgänge aus, spricht man von duktalem Karzinom. Sind die Brustdrüsenläppchen der Ursprung, spricht man von lobulären Karzinomen [6]. Ausgehend vom klinischen Erscheinungsbild wird bei Brustkrebs zwischen frühem und fortgeschrittenem Brustkrebs unterschieden.

Beim **frühen Brustkrebs** wächst der Tumor nur in der Brust und hat sich maximal in umliegende Lymphknoten ausgebreitet. Der frühe Brustkrebs wird daher auch als „lokal begrenzter Brustkrebs“ bezeichnet. **Kleine Primärtumoren** lassen sich als Knoten in der Brust ertasten, die Betroffenen sind jedoch oft asymptomatisch (80 % der Tumoren werden aufgrund eines verdächtigen Tastbefundes diagnostiziert) [2, 4]. Des Weiteren können Veränderungen der Brustwarze (Einziehung oder Entzündung), Verhärtungen und Sekretabsonderung, Orangenhaut, Dellen, Größenänderungen und Verformungen (Asymmetrie der Brust) Anzeichen für das Vorliegen eines Tumors sein [4]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann der Primärtumor das umliegende Gewebe infiltrieren und die umliegenden Lymphknoten befallen.

Beim **fortgeschrittenen Brustkrebs** treten **Metastasen** in weiter entfernten Geweben oder Organen des Körpers auf (Fernmetastasen), die am häufigsten das Skelett, Weichteilgewebe sowie Leber, Lunge und Gehirn betreffen [6-8]. Der fortgeschrittene Brustkrebs wird daher auch als „metastasierter Brustkrebs“ bezeichnet. Zu diesem Zeitpunkt kommt es bei den Patientinnen meist zu einer Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zu einer Gewichtsabnahme. Ausgeprägte Einschränkungen des allgemeinen Gesundheitszustandes treten auf, wenn die Krankheit weit fortgeschritten ist und eine oder mehrere antineoplastische Therapien bereits versagt haben [4].

Natürlicher Krankheitsverlauf

Der Verlauf der Erkrankung und die **individuelle Prognose** hängen maßgeblich davon ab, welcher Subtyp vorliegt (siehe „Rezeptorstatus“), wie aggressiv der Tumor ist und in welchem Stadium der Erkrankung die Diagnose stattfindet. In den frühen Stadien, wenn noch keine Fernmetastasierung stattgefunden hat, ist eine Heilung möglich. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patientinnen mit Diagnose in einem frühen Stadium ist mit ca. 95 % entsprechend hoch [9]. Beim lokal fortgeschrittenen Brustkrebs liegt neben dem Primärtumor eine Ausdehnung auf die nähere Umgebung (Brustwand, Achselhöhle, Schlüsselbein) und die dort angesiedelten lokalen Lymphknoten vor. Im weiteren Verlauf hat der Brustkrebs die Fähigkeit entwickelt, Gewebe zu infiltrieren und sich durch das Blut- und Lymphsystem auf andere Körperteile auszubreiten [10]. Ab diesem Punkt wird der Brustkrebs zu einer lebensbedrohlichen Erkrankung und eine Heilung ist bei Auftreten von Fernmetastasen in der Regel nicht mehr möglich [10, 11]. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt dramatisch (siehe unten).

Zusätzlich hängt der Krankheitsverlauf auch vom Alter bzw. Menopausenstatus der Patientinnen bei Beginn der Erkrankung ab: Prämenopausale Frauen erkranken häufiger an einem aggressiveren Phänotyp [12]. Im Vergleich zu Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen unterscheidet sich der prämenopausale Brustkrebs zudem häufig in den folgenden Charakteristika:

- Fortgeschritteneres Stadium bei Diagnose [13], möglicherweise aufgrund fehlender Screenings in dieser Altersgruppe [14, 15],
- höhere Tumorgrade,
- größere Tumoren und
- häufigere axilläre Lymphknotenmetastasen [13, 16].

Hieraus folgt ein höheres Risiko für Rezidive [13, 17] und eine erhöhte Mortalität [12, 13].

Über alle Krankheitsstadien (siehe unten) hinweg liegen die relativen 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Deutschland für Frauen aktuell bei 88 % bzw. 83 % [1]. Für Patientinnen mit Fernmetastasen liegen die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nur noch bei ca. 28 % bzw. 14 % [9]. Brustkrebs gehört damit zu den **häufigsten tumorbedingten Todesursachen** bei Frauen [1]. Der Großteil der brustkrebsbedingten Todesfälle basiert auf Komplikationen einer wiederauftretenden oder metastasierten Erkrankung [18]. Besonders Metastasen der Lunge und des zentralen Nervensystems führen häufig zum Tod der Patientinnen [19].

Einteilung der Krankheitsstadien

Die Stadien der Erkrankung lassen sich anhand der aktuellen **TNM-Klassifikation** einteilen. Die mehrdimensionale Einteilung gibt unterschiedliche Schweregrade hinsichtlich der Ausdehnung des Primärtumors (T-Status), des Lymphknoten-(Nodus)-Befalls (N-Status) und der Präsenz von Fernmetastasen (M-Status) an (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: TNM-Klassifikation des Mammakarzinoms [10]

| T: Primärtumor | | |
|-----------------------|---|---|
| TX | Primärtumor kann nicht beurteilt werden | |
| T0 | Kein Anhalt für Primärtumor | |
| Tis | Carcinoma in situ | |
| | Tis (DCIS) | Duktales Carcinoma in situ |
| | Tis (LCIS) | Lobuläres Carcinoma in situ |
| | Tis (Paget) | M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor (M. Paget kombiniert mit nachweisbarem Karzinom wird entsprechend der Größe und Charakteristika der Erkrankung im Brustdrüsenparenchym klassifiziert) |
| T1 | Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser | |
| | T1mic | 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 Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben T4a-T4d | |
| | T4a | Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) |
| | T4b | Ödem (einschließlich „peau d’orange“), Ulzeration der Haut oder Satellitenknoten der Haut der gleichen Brust. |
| | T4c | Vorliegen von T4a und T4b |
| | T4d | Inflammatorisches Karzinom |
| N: Lymphknoten | | |
| NX | Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (z. B. vor klinischer Klassifikation bioptisch entfernt) | |
| N0 | Keine regionären Lymphknotenmetastasen | |
| N1 | Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II | |
| N2 | Metastase(n) in ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. 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 A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen |
| N3 | Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Level I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. 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 A. mammaria interna | |

| | | |
|--------------------------|----------------------|--|
| | N3a | Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten |
| | N3b | Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit axillärer Lymphknotenmetastasen |
| | N3c | Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten |
| M: Fernmetastasen | | |
| M0 | Keine Fernmetastasen | |
| M1 | Fernmetastasen | |

Gemäß UICC (Union Internationale Contre le Cancer) kann das Mammakarzinom anhand der TNM-Klassifikation in **4 Stadien** eingeteilt werden (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Stadien-Einteilung des Mammakarzinoms nach UICC [10]

| UICC-Stadien I-IV | | | | |
|--------------------------|---|--------------------|--------------------------|-----------------------|
| Stadium | | Primärtumor | Lymphknotenstatus | Fernmetastasen |
| Stadium 0 | | Tis | N0 | M0 |
| Stadium I | A | T1mic, T1 | N0 | M0 |
| | B | T0, T1mic, T1 | N1mi | M0 |
| Stadium II | A | T0, T1mic, T1 | N1 | M0 |
| | | T2 | N0 | M0 |
| | B | T2 | N1 | M0 |
| | | T3 | N0 | M0 |
| Stadium III | A | T0, T1mic, T1, T2 | N2 | M0 |
| | | T3 | N1, N2 | M0 |
| | B | T4 | N0, N1, N2 | M0 |
| | C | Alle T | N3 | M0 |
| Stadium IV | | Alle T | Alle N | M1 |

Beim **frühen Brustkrebs** ist der Tumor lokal auf die Brustdrüse oder einige wenige regionäre Lymphknoten beschränkt (Stadium I und II sowie III, wenn primär operabel). Breitet er sich jedoch auf größere Teile der Brust und/oder die lokalen Lymphknoten aus und ist er deshalb nicht mehr primär operabel, liegt ein Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen Stadium vor (Stadium III).

Die N-Klassifikation bezieht sich auf regionäre Lymphknoten, d. h. ipsilaterale axilläre, infraklavikuläre, supraklavikuläre und Lymphknoten der Arteria mammaria interna. Ein Befall von anderen Lymphknoten als den genannten wird als Vorliegen von Fernmetastasen klassifiziert (M1). Patientinnen mit Fernmetastasen haben einen **fortgeschrittenen Brustkrebs** und befinden sich in Stadium IV. Das Stadium IV stellt das Endstadium der Erkrankung dar und kann mit den heutigen Behandlungsmethoden nicht kurativ behandelt werden.

Einteilung nach Rezeptorstatus

Es können biologisch distinkte molekulare Subtypen des Mammakarzinoms unterschieden werden [4, 10], die unter anderem durch die Expression verschiedener Zellkern- und Zelloberflächenrezeptoren charakterisiert sind (Tabelle 3-9: Molekulare Klassifikation des Mammakarzinoms [4, 10, 20]).

Tabelle 3-9: Molekulare Klassifikation des Mammakarzinoms [4, 10, 20]

| Molekularer Subtyp | Subgruppe | Definition |
|--|--------------|---|
| Luminal A | | <ul style="list-style-type: none"> • ER- und PR-positiv • HER2-negativ • Ki67 niedrig |
| Luminal B | HER2-negativ | <ul style="list-style-type: none"> • ER-positiv und eines der folgenden Kriterien <ul style="list-style-type: none"> – PR-negativ – Ki67 hoch |
| | HER2-positiv | <ul style="list-style-type: none"> • ER-positiv • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • Ki67 hoch oder niedrig |
| HER-2 enriched | | <ul style="list-style-type: none"> • HER2 überexprimiert oder amplifiziert • ER- und PR-negativ |
| Triple negativ (basal like/non basal like) | | <ul style="list-style-type: none"> • ER- und PR-negativ • HER2-negativ |
| ER, Östrogen-Rezeptor; HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; Ki67, nukleäres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird; PR, Progesteron-Rezeptor | | |

Ca. 80 – 90 % der Mammakarzinome sind **Hormonrezeptor (HR)-positiv** [21, 22], d. h. die Tumorzellen exprimieren vermehrt Östrogen (ER)- und/oder Progesteron (PR)-Rezeptoren. Diese werden durch im Blut zirkulierende Hormone (Östrogen bzw. Progesteron) aktiviert und fördern so Proliferation und Überleben der Tumorzellen. Bei ca. 20 – 30 % der Patientinnen liegt ein sogenannter **HER2-positiver** Tumor vor [21, 22], der z. B. aufgrund einer Amplifikation des entsprechenden Gens den HER2 (Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor Typ 2) überexprimiert. Auch die Überexpression von HER2 stimuliert über die Aktivierung mitogener Signalwege die Proliferation der Tumorzellen. **Triple-negative** Tumoren sind sowohl für beide Hormonrezeptoren (ER und PR) als auch für HER2 negativ [4]. Diese Tumoren machen ca. 7 – 8 % der Fälle aus [21]. 70 – 80 % der triple-negativen Tumoren gehören zum basal like Subtyp [23], der insgesamt eine ungünstige Prognose hat [4].

Ki67 (nukleäres Protein, das in proliferierenden Zellen exprimiert wird) ist ein Proliferationsmarker, nach dem HR-positive, HER2-negative Tumoren in „luminal A-like“ oder „luminal B-like“ unterschieden werden können. Zwar fehlen bisher für diesen Marker genaue Grenzwerte zur Unterscheidung einer hohen bzw. niedrigeren Proliferation, es gilt

jedoch als erwiesen, dass die Prognose von Tumoren mit hoher Ki67-Positivität signifikant schlechter ist als die der Ki67-niedrigexprimierenden Tumoren [10].

Der **Krankheitsverlauf** unterscheidet sich **abhängig vom Rezeptorstatus** des vorliegenden Tumors in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit und die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs sowie die Geschwindigkeit der Progression und das Auftreten von Metastasen [20, 24]. Daher stellt der Rezeptorstatus einen der wichtigsten prognostischen Faktoren dar. Bei frühem Brustkrebs ist die Prognose für Patientinnen mit dem Luminal-A-Typ besser als für Patientinnen mit Luminal-B-Typ. Für Erstere liegt das 3-Jahres-Gesamtüberleben bei 96 % [25]. Patientinnen mit triple-negativem metastasiertem Brustkrebs haben die schlechteste Prognose und ein medianes Überleben von unter einem Jahr [26]. Generell wird ein **positiver Hormonrezeptorstatus** mit einer **günstigeren Prognose** assoziiert [27].

Die Identifikation des molekularen Subtyps ist darüber hinaus wichtig für die **Therapieentscheidung** [20]. So wird z. B. eine gegen HER2 gerichtete Therapie bei Tumoren angewendet, bei denen HER2 überexprimiert ist, und bei positivem HR-Status ist eine endokrine/endokrinbasierte Therapie indiziert [10, 28].

Charakterisierung der Zielpopulation

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet [29].

Für das vorliegende Dossier wurde die Zielpopulation gemäß G-BA in folgende drei Subpopulationen unterteilt:

- A1** Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs (mit hohem Rezidivrisiko)
- A2** Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs (mit hohem Rezidivrisiko)
- A3** Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Brustkrebs (mit hohem Rezidivrisiko)

Gegenstand des vorliegenden Dokuments sind die Subpopulationen A1 und A2 aus der NATALEE-Studie.

Für die Subpopulation A3 werden keine Daten vorgelegt, da keine geeignete Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

Beschaffenheit und Größe der Zielpopulation werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

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.

Behandlungsmöglichkeiten/Therapie der Erkrankung

Im Gegensatz zur Therapiesituation beim metastasierten Mammakarzinom hat die Behandlung der Brustkrebserkrankung im Frühstadium einen **kurativen Anspruch**. Primärtumoren sowie eventuell befallene regionäre Lymphknoten sind operativ zu entfernen. Dabei ist die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsgrenzen anzustreben, um das Risiko für Lokalrezidive deutlich zu senken. Dies kann durch eine **brusterhaltende Operation** oder eine **Mastektomie** erreicht werden. Nach brusterhaltender Operation ist eine **adjuvante Strahlentherapie** grundsätzlich Teil der postoperativen Behandlung und stellt die effektivste Maßnahme dar, um das Rezidivrisiko zu senken. Unter bestimmten Voraussetzungen erzielt eine alleinige Mastektomie vergleichbar gute Ergebnisse bezogen auf die Überlebensrate wie eine brusterhaltende Therapie mit anschließender Strahlentherapie der gesamten Brust [10].

Zur Behandlung des frühen Mammakarzinoms stehen außerdem zahlreiche Arzneimitteloptionen zur Verfügung, die die Chance auf Heilung erhöhen. Ihre Anwendung und Therapiedauer hängen insbesondere von individuellen Risikofaktoren wie dem Rezeptorstatus, der Tumorgöße, dem Vorhandensein von Mutationen, dem Nodalstatus und dem Rezidivrisiko sowie vom Menopausenstatus, von Begleiterkrankungen und dem Lebensstil ab [10, 30]. Für die neoadjuvante (präoperative) und adjuvante (postoperative) Behandlung des HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinoms lassen sich die verfügbaren Arzneimittelwirkstoffe in **Chemotherapien** und **endokrine/endokrinbasierte Therapien** unterteilen.

Die relevanten Leitlinien treffen für die Gruppe der Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem frühen Mammakarzinom spezielle Empfehlungen basierend auf dem Rezidivrisiko [10, 31-33]. Tabelle 3-10 zeigt auszugsweise die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)-Leitlinie.

Tabelle 3-10: Differenzierte Systemtherapie in der kurativen Situation bei HR-positivem/HER2-negativem frühen Mammakarzinom gemäß AGO [31]

| HR-positiv/HER2-negativ, „niedriges Rezidivrisiko“ | AGO-Empfehlungsgrad ^a | HR-positiv/HER2-negativ, „erhöhtes Rezidivrisiko“ | AGO-Empfehlungsgrad ^a |
|--|----------------------------------|--|----------------------------------|
| Endokrine Therapie ohne Chemotherapie | ++ | Endokrine/endokrinbasierte Therapie (Abemaciclib) ^b | ++ |
| | | Dosis-dichte Chemotherapie ^c | ++ |
| | | Konventionell dosierte AT-basierte Chemotherapie ^c | + |
| | | Olaparib ^{b,d} | ++ |

a: AGO-Empfehlungsgrade (von hoch nach niedrig): ++, +, +/-, -, --
b: Gemäß Zulassung
c: Bei Patientinnen mit Indikation zur chemo-endokrinen Therapie
d: Bei Vorliegen eines Keimbahn-BRCA1/2-mutierten Mammakarzinoms
AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; AT, Anthrazyklin/Taxan; BRCA1/2, Breast Cancer Gene 1 und 2; HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; HR, Hormonrezeptor

(Neo)adjuvante Chemotherapie

Bei einem erhöhten Rezidivrisiko sollte eine Chemotherapie gegeben werden. Ist eine Chemotherapie des HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinoms indiziert, kommen folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zum Einsatz:

- **Taxane** wie Docetaxel und Paclitaxel,
- **Anthrazykline** wie Doxorubicin und Epirubicin,
- **Platinderivate** wie Carboplatin und Cisplatin.

Gemäß AGO-Empfehlung soll die adjuvante Chemotherapie Anthrazyklin-/Taxan-basiert (dosis-dicht, konventionell oder „tailored“) erfolgen, bzw. aus Docetaxel plus Cyclophosphamid oder Paclitaxel oder dem CMF-Protokoll (Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluoruracil) bestehen, wenn auf Anthrazykline verzichtet werden soll [31]. Generell soll jedoch bei einer Indikation zur Chemotherapie die neoadjuvante gegenüber der adjuvanten Applikation bevorzugt werden [31]. Auch gemäß der interdisziplinären S3-Leitlinie „Mammakarzinom“ sollten adjuvante Chemotherapien ein Taxan und ein Anthrazyklin enthalten und bei Luminal-B-Tumoren durchgeführt werden, wenn ein hohes Rezidivrisiko besteht (junges Alter bei Erstdiagnose, hohe Ki-67-Positivität, G3 beim histologischen Grading, ein „high risk multigen assay“ oder Lymphknotenbefall) [10].

Adjuvante endokrine Therapien

Da HR-positive Tumorzellen auf die hormonelle Stimulation angewiesen sind, sprechen sie gut auf sogenannte endokrine Therapien an, die die Aktivierung der Rezeptoren durch verschiedene

molekulare Wirkmechanismen unterbinden [34, 35]. Adjuvante endokrine Therapien reduzieren daher signifikant die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs und die Wahrscheinlichkeit des tumorbedingten Versterbens. Sofern eine adjuvante Chemotherapie indiziert ist, erfolgt der Start der endokrinen Therapie, nachdem die Chemotherapie abgeschlossen wurde.

Zur adjuvanten endokrinen Systemtherapie des HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinoms kommen folgende Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen (Antiöstrogene) zum Einsatz:

- **Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM)** (Tamoxifen) und
- **Aromatasehemmer (AI)**; hierbei werden steroidale AI wie Exemestan und nicht-steroidale Aromatasehemmer (NSAI) wie Anastrozol und Letrozol unterschieden.

Grundsätzlich können alle Antiöstrogene sowohl bei prämenopausalen als auch bei postmenopausalen Patientinnen eingesetzt werden. Bei prämenopausalen Patientinnen müssen Aromatasehemmer jedoch immer in Kombination mit GnRH-Analoga zur Suppression der Ovarialfunktion verwendet werden, da eine Reduktion der Östrogenproduktion über einen Feedback-Mechanismus zu einem sekundären Anstieg der Östrogenproduktion in den Ovarien führen würde [36, 37]. Bei Tamoxifen ist der Zusatz eines GnRH-Analogons optional [37].

Generell unterscheiden nationale und internationale Leitlinien bei ihren Empfehlungen zur adjuvanten endokrinen Therapie beim frühen Mammakarzinom zwischen einer initialen Therapie (Jahr 1–5) und einer erweiterten adjuvanten Therapie (EAT; Jahre 6–10+) [10, 28, 32]. Die Standardtherapiedauer der initialen adjuvanten Therapie soll 5 Jahre betragen und die Dauer der EAT anhand des individuellen Nutzen-Risikos abgewogen werden. Die Dauer, Wahl und Abfolge von Aromatasehemmern oder Tamoxifen bei der initialen Therapie sollen vom Menopausenstatus, der Verträglichkeit und dem Rezidivrisiko abhängig gemacht werden [10, 28, 32] (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Initiale adjuvante endokrine Therapieempfehlung der AGO [28]

| Prämenopausale Patientinnen | | Postmenopausale Patientinnen | |
|--|--------------------------|---|--------------------------|
| Therapieempfehlung | Empfehlungsgrad [LOE/GR] | Therapieempfehlung | Empfehlungsgrad [LOE/GR] |
| Tamoxifen; 5 Jahre (niedriges Rezidivrisiko) | 1a/A | AI; 5 Jahre | 1a/A |
| Tamoxifen; 5 Jahre + OFS; (2 – 5 Jahre) | 1a/A | Tamoxifen (2 – 3 Jahre) gefolgt von AI bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren | 1a/A |
| ODER AI + OFS; 5 Jahre (erhöhtes Rezidivrisiko) | | AI (2 – 3 Jahre) gefolgt von Tamoxifen bis zur Gesamtdauer von 5 Jahren | 1b/C |
| GnRH-Agonist- Monotherapie (bei relevanten Kontraindikationen für Tamoxifen, gegenüber keiner Therapie) | 1a/B | Tamoxifen; 5 Jahre (<i>Tamoxifen-Monotherapie nur im Einzelfall; in Abhängigkeit vom Alter, Rezidivrisiko und Kontraindikationslage</i>) | 1a/A |
| AGO, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V.; AI, Aromatasehemmer; GnRH, Gonadotropin-Releasing-Hormon; GR, Oxford Grades of Recommendation; LOE, Oxford Levels of Evidence; OFS, Ovarialfunktionssuppression | | | |

Adjuvante endokrinbasierte Therapie

Einige neuere Wirkstoffe können in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Therapie durch einen synergistischen Wirkeffekt den Therapieerfolg steigern. Als adjuvante endokrinbasierte Therapie des HR-positiven/HER2-negativen frühen Mammakarzinoms kommen aktuell folgende Wirkstoffe in Kombination mit einer endokrinen Therapie zum Einsatz:

- Der **Cyclin-abhängige Kinase 4 und 6-Inhibitor** (CDK4/6i) Abemaciclib ist für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko zugelassen [38].
- Der **Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor** (PARPi) Olaparib ist für die adjuvante Behandlung des Keimbahn-BRCA-mutierten Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko zugelassen [39].

Aufgrund des synergistischen Wirkeffekts in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer alleinigen endokrinen Therapie werden sowohl Abemaciclib als auch Olaparib als endokrinbasierte Therapie bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem frühen Mammakarzinom und „hohem Rezidivrisiko“ (für Olaparib zusätzlich nur bei Vorliegen eines Mammakarzinoms mit einer BRCA1/2-Keimbahn-Mutation) von der aktuellen AGO-Leitlinie mit dem höchstem Empfehlungsgrad empfohlen [28, 31].

Therapeutischer Bedarf

Obwohl die (neo-)adjuvante Chemo- und endokrine Therapie das Rezidiv- und Sterberisiko von Betroffenen bei einer frühen Brustkrebserkrankung im UICC-Stadium II oder III deutlich senken, kommt es bei bis zu 20 % der Patientinnen mit frühem Brustkrebs in den ersten zehn Jahren nach der Operation zu einem Rezidiv, entweder mit lokoregionaler Erkrankung oder mit Fernmetastasen [40]. Obwohl das Rezidivrisiko in den ersten fünf Jahren nach der Diagnose am höchsten ist, treten Rezidive bei mehr als jeder zweiten Patientin mit rezidiviertem, HR-positivem Brustkrebs als Spätrezidive auf (≥ 5 Jahre nach der Diagnose) [41-43]. Zwischen 27 % und 37 % der HR-positiven Patientinnen mit frühem Brustkrebs im Stadium II entwickeln noch bis zu 20 Jahre nach der Diagnose ein Rezidiv. Bei den Patientinnen im Stadium III sind es sogar zwischen 46 % und 57 % [41, 44]. Auch wenn das Risiko eines Fernrezidivs stark mit dem ursprünglichen TN-Status korreliert (je mehr befallene Lymphknoten desto höher das Risiko), liegt das absolute Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs innerhalb von 5–20 Jahren selbst für Patientinnen mit dem niedrigen Stadium T1N0 bereits bei 13 % [41].

Während bei Lokalrezidiven ein kurativer Behandlungsansatz noch möglich ist, führen Fernmetastasen in der Regel zu einem letalen Verlauf der Brustkrebserkrankung. Trotz der zum Teil systematischen Früherkennungsmaßnahmen (insbesondere des Deutschen Mammographie-Screening-Programms [45]) und neuer Optionen sowohl für (neo)adjuvante als auch für palliative Therapien ist die Anzahl der brustkrebsbedingten Sterbefälle nicht rückläufig (in Deutschland knapp 19.000 pro Jahr) [46]. Das Scheitern von Therapiebemühungen im kurativen Setting trägt dabei wesentlich zur Brustkrebssterblichkeit bei.

Um die Heilungschancen der Brustkrebspatientinnen zu erhöhen und die unverändert hohe Zahl der Brustkrebssterbefälle zu senken, besteht **ein Bedarf an neuen Wirkstoffen zur adjuvanten endokrinen/endokrinbasierten Therapie**, die

- das Rezidivrisiko bei frühem Brustkrebs effektiv senken können,
- für möglichst viele Betroffene im frühen Brustkrebsstadium wirksam sind und
- über eine gute Verträglichkeit und Sicherheit verfügen.

Bedarfsdeckung durch Ribociclib

Ribociclib ist seit dem Jahr 2017 in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrinbasierte Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie für die Behandlung von Frauen mit HR-positivem/HER2-negativem, **lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom** zugelassen. Ribociclib zeigte in drei Phase-III-Zulassungsstudien beim metastasierten Mammakarzinom in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einer endokrinen Monotherapie bei gleichzeitiger Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität [47-49]. Der Überlebensvorteil konnte in erster und zweiter Linie sowie bei prä- als auch postmenopausalen Patientinnen gezeigt werden. Inzwischen hat sich Ribociclib zusammen mit den anderen in Deutschland zugelassenen CDK4/6i Abemaciclib und Palbociclib als

Standardtherapie in der Erstlinie in Kombination mit einer endokrinen Therapie beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Mammakarzinom etabliert [50]. Dabei ist Ribociclib der einzige CDK4/6i, der sowohl in der prä- als auch der postmenopausalen Situation in Kombination mit Aromatasehemmern und Fulvestrant in der AGO-Leitlinie den **höchsten Empfehlungsgrad** hat und der einzige CDK4/6i, der in der Erstlinie in Kombination mit Aromatasehemmern einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben zeigt [51].

Mit der Zulassungserweiterung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird nun die Bandbreite an Therapiemöglichkeiten zur adjuvanten endokrinbasierten Therapie des **frühen Mammakarzinoms** um ein wirksames Präparat mit kontrollierbarem Sicherheitsprofil für ein breites Patientinnenkollektiv erweitert:

Ribociclib senkt das Rezidivrisiko bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko

Die Wirksamkeit von Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (NSAI) beim frühen Mammakarzinom wurde in der Phase III-Studie NATALEE im direkten Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie (NSAI) untersucht [52]:

Die im New England Journal of Medicine publizierten Studienergebnisse für die Gesamtpopulation zeigen, dass Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer (Anastrozol oder Letrozol) – im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol allein – nach drei Jahren das Risiko eines Krebsrezidivs (invasive disease-free survival, iDFS) bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Mammakarzinom in Stadium II und III um 25,2 % senkte (HR = 0,75; 95 %-KI: 0,62, 0,91; p = 0,003) [52]. Die Ergebnisse waren bei allen sekundären Wirksamkeitsendpunkten konsistent, einschließlich des fernmetastasenfreien Überlebens (distant disease-free survival, DDFS) und des rezidivfreien Überlebens (recurrence-free survival, RFS). Es zeigte sich ein Trend zur Verbesserung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) (HR = 0,76; 95 %-KI: 0,54, 1,07) [52].

Damit ist die NATALEE-Studie die erste und einzige positive Phase-III-Studie eines CDK4/6i, die einen konsistenten Nutzen bei einer breiten Population von Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs in Stadium II und III mit Rezidivrisiko zeigt, inklusive Patientinnen ohne Lymphknotenbefall.

Ribociclib hat ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem frühem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ribociclib haben sich in der NATALEE-Studie für Patientinnen mit frühem Brustkrebs bestätigt [52]:

Ein wesentliches Merkmal des Studiendesigns der NATALEE-Studie war die Verwendung einer reduzierten Ribociclib-Dosis (400 mg pro Tag) im Vergleich zu der für den metastasierten Brustkrebs zugelassenen Dosis (600 mg pro Tag) mit dem Ziel, das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die adjuvante Therapiesituation zu optimieren. Die Behandlung mit Ribociclib in einer Dosis von 400 mg pro Tag war mit einer geringeren Inzidenz vorhersehbarer dosisabhängiger

toxischer Wirkungen (insbesondere Neutropenie und QT-Verlängerung) verbunden als die 600-mg-Ausgangsdosis [52]. Weder für Ribociclib noch für die Aromatasehemmer wurden in der NATALEE-Studie neue Sicherheitssignale beobachtet [52].

In der Gesamtschau handelt es sich bei Ribociclib (in Kombination mit einer endokrinen Therapie) um eine neue Behandlungsoption zur Reduzierung von Rezidiven und somit um eine höhere Chance auf Heilung für Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem frühen Brustkrebs und hohem Rezidivrisiko.

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.

Zur Prävalenz und Inzidenz des Mammakarzinoms liegen nur begrenzt Literaturdaten aus Deutschland vor. Allerdings werden die Fallzahlen für Brustkrebs seit Jahren in Deutschland weitgehend vollzählig erfasst, so dass Registerdaten eine verlässliche und umfassende Quelle für Deutschland darstellen. Für das vorliegende Dossier wurden daher die **5-Jahres-Prävalenz** und die **1-Jahres-Inzidenz des Mammakarzinoms** in Deutschland wie in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren von Ribociclib bei fortgeschrittenem Brustkrebs (Vorgangsnummern 2019-01-15-D-430, 2020-03-01-D-517 und 2020-03-01-D-518) auf Basis der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI), mit Datenstand vom 05.09.2024, dargestellt.

Alle Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur Vereinfachung werden Patientenzahlen als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Prävalenz des Mammakarzinoms

Ergebnisse zur Prävalenz aus Registerdaten

Als 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms in Deutschland sind in der Publikation „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des ZfKD und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V (GEKID) für 2020 315.000 Frauen und 2.800 Männer angegeben [1]. In diesen Populationen sind jedoch alle Frauen und Männer mit Brustkrebs unabhängig von ihrer Differenzialdiagnose enthalten, d. h. nicht nur Erkrankte mit HR-positivem, HER2-negativem primärem Brustkrebs, die noch kurativ behandelt werden, sondern

auch diejenigen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und mit anderer Tumorgenetik.

In Tabelle 3-12 ist basierend auf einer Abfrage der ZfKD-Datenbank die 5-Jahres-Prävalenz, aufgeschlüsselt nach Altersgruppen und Geschlecht, für die Jahre 2015 – 2019 dargestellt [53].

Tabelle 3-12: 5-Jahres-Prävalenz (Fallzahlen) des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland

| Altersgruppe | 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | |
|----------------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | w | m | w | m | w | m | w | m | w | m |
| 0 - 44 | 23.932 | 65 | 23.479 | 69 | 23.201 | 72 | 23.098 | 73 | 23.072 | 78 |
| 45 - 54 | 63.682 | 229 | 63.011 | 245 | 61.315 | 232 | 59.823 | 227 | 58.016 | 221 |
| 55 - 64 | 73.840 | 451 | 73.501 | 468 | 72.774 | 470 | 72.754 | 484 | 73.302 | 497 |
| 65 - 74 | 75.200 | 787 | 72.248 | 777 | 70.462 | 736 | 68.886 | 723 | 68.261 | 732 |
| ≥ 75 | 80.779 | 1.248 | 81.657 | 1.287 | 81.996 | 1.273 | 83.155 | 1.265 | 83.106 | 1.285 |
| Gesamt | 317.433 | 2.780 | 313.896 | 2.846 | 309.748 | 2.783 | 307.716 | 2.772 | 305.757 | 2.813 |

m, Männer (männlich); w, Frauen (weiblich)
Datenstand: 05.09.2024 [53]

Die 5-Jahres-Prävalenzrate zeigte sich in den letzten Jahren in Deutschland konstant (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: 5-Jahres-Prävalenzraten (rohe Raten pro 100.000) des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland

| 2015 | | 2016 | | 2017 | | 2018 | | 2019 | |
|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
| w | m | w | m | w | m | w | m | w | m |
| 761,9 | 6,9 | 750,5 | 7,0 | 738,4 | 6,8 | 731,7 | 6,8 | 725,8 | 6,9 |

m, Männer (männlich); w, Frauen (weiblich)
Datenstand: 05.09.2024 [54]

Bei konservativer Fortschreibung der aktuellsten 5-Jahresprävalenzrate der ZfKD-Datenbank für das Jahr 2019 (725,8 bei Frauen und 6,9 bei Männern) ergibt sich unter Berücksichtigung der für das Jahr 2024 prognostizierten weiblichen und männlichen deutschen Bevölkerung

(Frauen: 42.693.600 / Männer: 41.354.700 [55]²) eine **5-Jahres-Prävalenz** von **309.870 bei Frauen** und eine 5-Jahres-Prävalenz von **2.853 bei Männern** für das aktuelle Jahr **2024**:

Frauen:

$$\frac{\text{prognost. weibl. Bevölkerung (2024)} * \text{Prävalenzrate (2019)}}{100} = \frac{42.693.600 * 725,8}{100.000} = 309.870$$

Männer:

$$\frac{\text{prognost. männl. Bevölkerung (2024)} * \text{Prävalenzrate (2019)}}{100} = \frac{41.354.700 * 6,9}{100.000} = 2.853$$

Inzidenz des Mammakarzinoms

Ergebnisse zur Inzidenz aus Registerdaten

Die Inzidenz des Mammakarzinoms zeigt seit Einführung des Mammographie-Screenings einen typischen Verlauf mit einem deutlichen Anstieg in den ersten Jahren und einem sich anschließenden, langsamen Rückgang [3, 56, 57]. Entsprechend war die Inzidenz seit 2009 kontinuierlich leicht rückläufig und hat inzwischen ein natürliches Schwankungen unterliegendes, konstantes Niveau erreicht [1].

Der Großteil der Patientinnen erkrankt in einem Alter zwischen 45 und 75 Jahren an Brustkrebs. Im Median sind Frauen bei der Diagnose in einem Alter von ca. 64 Jahren [1, 3, 58]. Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in der Inzidenz für die Jahre 2018 bis 2022 sind basierend auf einer Datenbankabfrage in Tabelle 3-14 dargestellt [59].

Tabelle 3-14: Inzidenz (Fallzahlen) des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland nach Altersgruppen

| Alters- gruppe | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | 2022 | |
|-------------------|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|-----|
| | w | m | w | m | w | m | w | m | w | m |
| 0 - 4 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 |
| 5 - 9 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 |
| 10 - 14 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 |
| 15 - 19 | < 5 | < 5 | 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | 5 | < 5 |
| 20 - 24 | 40 | < 5 | 41 | < 5 | 43 | < 5 | 41 | < 5 | 36 | < 5 |
| 25 - 29 | 309 | < 5 | 328 | < 5 | 286 | < 5 | 284 | < 5 | 299 | < 5 |

² Als Grundlage für die Gesamtzahl der deutschen weiblichen und männlichen Bevölkerung dienten die prognostizierten Zahlen aus der Variante V4 (Bevölkerungszahlen für eine „relativ alte Bevölkerung“) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, da die Inzidenz des Mammakarzinoms bei älteren Patientinnen höher ist. Zudem ist durch die Altersverschiebung der Bevölkerung eher mit einer relativen Zunahme der Patientinnenzahl zu rechnen.

| Alters- gruppe | 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | 2022 | |
|-------------------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|
| | w | m | w | m | w | m | w | m | w | m |
| 30 - 34 | 892 | < 5 | 989 | < 5 | 1.000 | < 5 | 1.005 | < 5 | 948 | < 5 |
| 35 - 39 | 1.889 | 9 | 1.857 | 8 | 1.836 | 5 | 1.936 | 5 | 1.921 | 7 |
| 40 - 44 | 2.962 | 11 | 3.087 | 10 | 3.233 | 9 | 3.363 | 16 | 3.295 | 12 |
| 45 - 49 | 5.579 | 29 | 5.274 | 18 | 4.986 | 19 | 4.875 | 15 | 4.764 | 20 |
| 50 - 54 | 8.949 | 35 | 8.760 | 35 | 8.250 | 49 | 8.406 | 48 | 7.855 | 33 |
| 55 - 59 | 7.944 | 60 | 8.072 | 71 | 8.035 | 66 | 8.414 | 65 | 8.074 | 67 |
| 60 - 64 | 8.320 | 73 | 8.871 | 88 | 8.603 | 91 | 9.184 | 108 | 9.225 | 76 |
| 65 - 69 | 9.107 | 103 | 9.227 | 96 | 8.757 | 109 | 9.329 | 89 | 9.181 | 106 |
| 70 - 74 | 6.057 | 92 | 6.259 | 94 | 6.262 | 104 | 6.902 | 95 | 7.185 | 94 |
| 75 - 79 | 8.721 | 123 | 8.693 | 118 | 7.900 | 110 | 7.206 | 104 | 6.931 | 97 |
| 80 - 84 | 6.982 | 95 | 7.467 | 114 | 7.694 | 112 | 7.839 | 123 | 8.106 | 109 |
| 85+ | 5.898 | 69 | 5.925 | 61 | 6.119 | 80 | 6.795 | 78 | 6.687 | 70 |
| Gesamt | 73.651 | 702 | 74.855 | 718 | 73.005 | 759 | 75.581 | 748 | 74.512 | 694 |

< 5: Es sind weniger als 5 Fälle registriert. Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl nicht publiziert.
m, Männer (männlich); w, Frauen (weiblich)
Datenstand: 05.09.2024 [59]

Auch die Inzidenzrate zeigte sich seit der Einführung des Mammographie-Screenings konstant leicht rückläufig und hat inzwischen ein stabiles Niveau erreicht (Tabelle 3-15) [1].

Tabelle 3-15: Inzidenzraten (rohe Raten pro 100.000) des Mammakarzinoms (ICD-10 C50) bei Frauen und Männern in Deutschland

| 2018 | | 2019 | | 2020 | | 2021 | | 2022 | |
|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
| w | m | w | m | w | m | w | m | w | m |
| 175,4 | 1,7 | 177,8 | 1,8 | 173,3 | 1,8 | 179,3 | 1,8 | 175,4 | 1,7 |

m, Männer (männlich); w, Frauen (weiblich)
Datenstand: 05.09.2024 [60]

Bei konservativer Fortschreibung der aktuellsten Inzidenzrate des ZfKD für das Jahr 2022 (175,4 bei Frauen und 1,7 bei Männern) ergibt sich unter Berücksichtigung der für das Jahr 2024 prognostizierten weiblichen und männlichen deutschen Bevölkerung (Frauen: 42.693.600

/ Männer: 41.354.700 [55]³) eine **Inzidenz von 74.885 bei Frauen** und eine Inzidenz von **703 bei Männern** für das aktuelle Jahr **2024**:

Frauen:

$$\frac{\text{prognost. weibl. Bevölkerung (2024)} * \text{Inzidenzrate (2019)}}{100} = \frac{42.693.600 * 169,9}{100.000} = 74.885$$

Männer:

$$\frac{\text{prognost. männl. Bevölkerung (2024)} * \text{Inzidenzrate (2019)}}{100} = \frac{41.354.700 * 1,9}{100.000} = 703$$

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.

Für eine grundsätzliche Steigerung oder Senkung der Prävalenz- und Inzidenzraten des Mammakarzinoms in naher Zukunft gibt es keine Anhaltspunkte. Um dies zu bestätigen, wurde eine Analyse der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) durchgeführt ([61], siehe Abschnitt 3.2.4 für Details). Das Ergebnis zeigt die Anzahl und Inzidenz (in Prozent) in der DADB für die Jahre 2018 bis 2021, hochgerechnet auf die gesamte GKV-Population in Deutschland (Tabelle 3-16). Zur Überprüfung der Repräsentativität wurde die Anzahl der Personen in der GKV-Population auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet. Die Zahlen der hochgerechneten inzidenten Brustkrebspatientinnen in der deutschen Gesamtbevölkerung befinden sich in einer etwas höheren, aber vergleichbaren Größenordnung der Fallzahlen in der ZfKD-Datenbank (siehe Tabelle 3-14), was die Repräsentativität der DADB bestätigt.

³ Als Grundlage für die Gesamtzahl der deutschen weiblichen und männlichen Bevölkerung dienten die prognostizierten Zahlen aus der Variante V4 (Bevölkerungszahlen für eine „relativ alte Bevölkerung“) der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes, da die Inzidenz des Mammakarzinoms bei älteren Patientinnen höher ist. Zudem ist durch die Altersverschiebung der Bevölkerung eher mit einer relativen Zunahme der Patientinnenzahl zu rechnen.

Tabelle 3-16: Inzidente Brustkrebspatientinnen in der GKV in den Jahren 2018 bis 2021

| Jahr | Anzahl Personen (GKV) nach DADB | Anzahl Personen (deutsche Bevölkerung) ^a nach DADB | Anzahl Personen (deutsche Bevölkerung) nach ZfKD | Inzidenz ^b (GKV) nach DADB |
|------|---------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| 2018 | 64.441 | 73.485 | 74.353 | 0,11 % |
| 2019 | 67.468 | 76.855 | 75.573 | 0,11 % |
| 2020 | 64.305 | 72.893 | 73.764 | 0,11 % |
| 2021 | 63.226 | 71.779 | 76.329 | 0,10 % |

a: Für die Hochrechnung auf die Gesamt-Patientinnenzahl in Deutschland wurde der Anteil aller GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung in Deutschland im jeweiligen Bezugsjahr bestimmt und dieser für die Hochrechnungen herangezogen.

b: Die Inzidenz bezieht sich auf die Grundgesamtheit der GKV-Population.

Quelle: [61, 62]

Betrachtet man die Ergebnisse der DADB, so zeigt sich auch die Brustkrebsinzidenz in der GKV von 2018 bis 2021 stabil (Tabelle 3-16). Es ist folglich davon auszugehen, dass Prävalenz- und Inzidenzrate in den kommenden Jahren auf einem stabilen Niveau bleiben. Daher werden für die Schätzung der 5-Jahres-Prävalenz und 1-Jahres-Inzidenz in den nächsten 5 Jahren die jeweils aktuellsten Werte aus der Datenbank des ZfKD aus dem Jahr 2019 für die Prävalenz und aus dem Jahr 2022 für die Inzidenz (Tabelle 3-13, Tabelle 3-15) ebenfalls mit den oben dargestellten Formeln fortgeschrieben.

Die Ergebnisse der Vorausberechnung der 5-Jahres-Prävalenz und 1-Jahres-Inzidenz für die nächsten fünf Jahre sind in Tabelle 3-17 aufgeführt.

Tabelle 3-17: Fünf-Jahres-Prognose für die Prävalenz und Inzidenz des Mammakarzinoms bei Frauen und Männern in Deutschland

| Jahr | Weibliche Bevölkerung ^a | Männliche Bevölkerung ^a | 1-Jahres-Inzidenz | | 5-Jahres-Prävalenz | |
|------|------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-----|--------------------|-------|
| | | | w | m | w | m |
| 2025 | 42.687.800 | 41.336.400 | 74.874 | 703 | 309.828 | 2.852 |
| 2026 | 42.670.200 | 41.307.300 | 74.844 | 702 | 309.700 | 2.850 |
| 2027 | 42.640.800 | 41.267.800 | 74.792 | 702 | 309.487 | 2.847 |
| 2028 | 42.599.800 | 41.218.100 | 74.720 | 701 | 309.189 | 2.844 |
| 2029 | 42.547.600 | 41.158.700 | 74.628 | 700 | 308.810 | 2.840 |

a: Werte basierend auf der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland; Variante 4 "relativ alte Bevölkerung" (G1L3W1) [55]
m, Männer (männlich); w, Frauen (weiblich)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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).

Tabelle 3-18: 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) |
|--|---|---|
| Ribociclib für | | |
| A1 Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | 3.176 – 13.578 | 2.774 – 11.858 |
| A2 Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | 1.077 – 4.604 | 941 – 4.021 |
| A3 Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) | 22 – 92 | 19 – 80 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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.

Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko angewendet [29].

Für das vorliegende Dossier wurde die Zielpopulation in folgende drei Subpopulationen unterteilt:

- A1** Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko)
- A2** Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko)
- A3** Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko)

Anhand der verfügbaren Daten des ZfKD ist es nicht möglich, die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland anzugeben, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Die Fallzahlen des ZfKD enthalten alle Frauen und Männer mit Brustkrebs unabhängig von ihrer Differenzialdiagnose, d. h. nicht nur Erkrankte mit HR-positivem, HER2-negativem primärem Brustkrebs, die noch kurativ behandelt werden, sondern auch diejenigen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs und mit anderer Tumorgenetik.

Für den folgenden Teil zur Herleitung der Patientenzahlen in der Zielpopulation von Ribociclib wurde daher die Gesundheitsforen Leipzig GmbH mit Sekundärdatenanalysen der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) beauftragt und diese durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Datenbankanalysen erfolgten gemäß prädefinierten Kriterien. Die Ergebnisse der Analysen und die eigenen Berechnungen liegen in Form einer Excel-Datei vor [61]. Zur Vereinfachung werden Patientenzahlen in Modul 3 als ganze Zahlen gerundet dargestellt.

Datengrundlage der Routinedatenanalyse

Die DADB enthält pseudo-/anonymisierte Abrechnungsdaten von 16 Krankenkassen und beinhaltet mehr als 4,2 Mio. GKV-Versicherte im Zeitraum von 2013 bis 2022. Die Datenbank stellt nachweislich eine nahezu repräsentative Stichprobe der deutschen Gesamtbevölkerung dar [63]. Die Repräsentativität wurde durch einen Abgleich der hochgerechneten inzidenten Brustkrebspatienten in der DADB mit den Fallzahlen inzidenter Brustkrebspatienten in der ZfKD-Datenbank in den Jahren 2017 bis 2019 bestätigt (Tabelle 3-16).

Der Analysezeitraum für die Herleitung der Zielpopulationsgröße im Jahr 2024 wurde von 2021 bis 2022 definiert und entsprach den zum Zeitpunkt der Analyse aktuellsten verfügbaren Daten. In der Analyse wurden inzidente Personen⁴ mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Stadium I–III für das Berichtsjahr 2022 ermittelt. Da für die Indikation des HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebses und dessen Stadien kein eindeutiger ICD-10-GM Code definiert ist, wurde eine Annäherung an die Patientenpopulation durch spezifische Kriterien schrittweise vorgenommen.

Die untersuchte Patientenpopulation umfasst erwachsene (≥ 18 Jahre), vollversicherte Personen mit einer Brustkrebs-Diagnose und einer endokrinen Therapie, jedoch ohne Metastasen-Diagnose, ohne weitere Krebsdiagnose und ohne Behandlung mit einem HER2-spezifischen Wirkstoff innerhalb des Berichtsjahres 2022. Für die Ermittlung der Inzidenz musste zudem zum Zeitpunkt der Krebsdiagnose ein vollversichertes Vorberichtsjahr 2021 vorliegen, in dem für die entsprechenden Personen weder eine Brustkrebs-, sonstige Krebs- oder Metastasen-Diagnose nach M1Q-Kriterium noch eine HER2-gerichtete Therapie vorlag.

Die Ergebnisse der Routinedatenanalyse wurden alters- und geschlechtsadjustiert auf die GKV-Population hochgerechnet und stratifiziert nach Geschlecht und Menopausenstatus bei Frauen ausgegeben.

Selektion der Population der Routinedatenanalyse und eigene Berechnungen

Im Folgenden werden die einzelnen Aufgreifkriterien zur Eingrenzung der Zielpopulation (Subpopulationen A1–A3) näher erläutert.

Schritte 1 bis 4 – Einschluss von Patientinnen und Patienten mit nicht-metastasiertem Brustkrebs

Schritt 1 – Vollversicherte erwachsene Personen im Berichtsjahr

Personen mussten im Berichtsjahr 2022 vollversichert und mindestens 18 Jahre alt sein.

Schritt 2 – Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs im Berichtsjahr

Um in die Analyse eingeschlossen zu werden, mussten die Personen mindestens eine stationäre Hauptdiagnose oder eine ambulante Operation im Berichtsjahr 2022 oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen in zwei Quartalen des Berichtsjahres (M2Q-Kriterium) mit Brustkrebs nach ICD-10-Code (C50, siehe Tabelle 3-19) haben.

⁴ Die 1-Jahres-Inzidenz spiegelt alle neu diagnostizierten Frauen und Männer wider, die innerhalb eines Bezugsjahres noch unbehandelt sind und daher als potenzielle Empfängerinnen und Empfänger einer neuen adjuvanten Brustkrebs-Therapie wie Ribociclib in Frage kommen.

Tabelle 3-19: ICD-10-Kodierung zum Aufgreifen der Zielpopulation

| Gruppe | ICD-10-Code | Beschreibung |
|------------|-------------|---|
| Brustkrebs | C50 | Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma] |

Schritt 3 – Ausschluss anderer Krebsarten im Berichtsjahr

Personen mit mindestens einer stationären Haupt- oder Nebendiagnose, einer ambulanten Operation oder einer gesicherten ambulanten Diagnose (M1Q-Kriterium) für eine weitere Krebsart (siehe Tabelle 3-20) im Berichtsjahr der Brustkrebsdiagnose wurden ausgeschlossen.

Tabelle 3-20: ICD-10-Kodierungen zum Ausschluss anderer Krebsarten

| Gruppe | ICD-10-Code | Beschreibung |
|--------------------------------|---|---|
| Krebs (außer Brustkrebs) | C00-C26, C30-C34, C37-C41, C43, C45-C49, C51-C58, C60- C75, C80-C86, C88, C90-C97 | Krebsarten (Tumore, Leukämie, Lymphome) |

Schritt 4 – Ausschluss von Metastasen im Berichtsjahr

Personen mit mindestens einer stationären Haupt- oder Nebendiagnose, einer ambulanten Operation oder einer gesicherten ambulanten Metastasen-Diagnose (M1Q) nach ICD-10-Codes im Berichtsjahr der Brustkrebsdiagnose (siehe Tabelle 3-21) wurden ausgeschlossen. Dies entspricht dem Ausschluss des UICC-Stadiums IV [10].

Tabelle 3-21: ICD-10-Kodierungen zum Ausschluss von Metastasen

| Gruppe | ICD-10-Code | Beschreibung |
|------------|-------------|--|
| Metastasen | C76 | Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen |
| | C77.1 | Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten |
| | C77.2 | Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten |
| | C77.4 | Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität |
| | C77.5 | Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten |
| | C77.8 | Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen |
| | C77.9 | Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet |
| | C78 | Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane |
| | C79 | Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen |

Schritte 5 und 6 – Einschluss von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs**Schritt 5 – Ausschluss von HER2-Positivität im Berichtsjahr**

Personen, die mit einem HER2-spezifischen Wirkstoff innerhalb des gleichen Berichtsjahres der Brustkrebsdiagnose behandelt werden (siehe Tabelle 3-22), wurden ausgeschlossen.

Tabelle 3-22: ATC- und OPS-Codes zum Ausschluss von HER2-Positivität

| Therapieart | Wirkstoffgruppe | Wirkstoff | ATC-Code | OPS-Code |
|---|-----------------|----------------------------|---------------------|------------------------------------|
| Anti-HER2-gerichtete Wirkstoffe | - | Lapatinib | L01XE07, L01EH01 | - |
| | | Neratinib | L01XE45, L01EH02 | 6-00c.b |
| | | Pertuzumab | L01XC13, L01FD02 | 6-007.9 |
| | | Pertuzumab und Trastuzumab | L01XY02 | - |
| | | Trastuzumab | L01XC03, L01FD01 | 6-001.k, 6-001.m, 6-001.7, 8-012.h |
| | | Trastuzumab-Deruxtecan | L01XC41, L01FD04(*) | 6-00f.j(*) |
| | | Tucatinib | L01EH03 | 6-00f.k(*) |
| | | Trastuzumab Emtansin | L01XC14, L01FD03 | 6-007.d |
| HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor) | | | | |

Schritt 6 – Einschluss HR-Positivität im Berichtsjahr

Personen, die eine medikamentöse Verordnung einer endokrinen Therapie im Berichtsjahr erhalten haben (siehe Tabelle 3-23), wurden eingeschlossen.

Tabelle 3-23: ATC- und OPS-Codes zum Einschluss von HR-Positivität

| Therapieart | Wirkstoffgruppe | Wirkstoff | ATC-Code | OPS-Code |
|--------------------|---|-------------|----------|----------|
| Endokrine Therapie | SERM | Tamoxifen | L02BA01 | - |
| | | Fulvestrant | L02BA03 | - |
| | AI | Anastrozol | L02BG03 | - |
| | | Letrozol | L02BG04 | - |
| | | Exemestan | L02BG06 | - |
| | GnRH-Agonisten | Leuprorelin | L02AE02 | - |
| | | Goserelin | L02AE03 | - |
| | | Triptorelin | L02AE04 | - |
| | AI, Aromatasehemmer; GnRH, Gonadotropin-Releasing-Hormon; SERD, Selektiver Östrogenrezeptor-Degrader/Downregulator; SERM, Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator | | | |

Ausgehend von den so ermittelten prävalenten Erkrankten wurden die inzidenten Patienten ermittelt, die die folgenden Kriterien auch im Vorberichtsyear (2021) der Brustkrebsdiagnose erfüllten:

Schritte 7 bis 9 – Einschluss von inzidenten Patientinnen und Patienten

Schritt 7 – Vollversicherte erwachsene Personen im Vorberichtsyear

Personen mussten auch im Vorberichtsyear 2021 vollversichert und mindestens 17 Jahre alt sein, um aufgegriffen zu werden.

Schritt 8 – Ausschluss Brustkrebsdiagnose im Vorberichtsyear

Personen mit mindestens einer stationären Haupt- oder Nebendiagnose, einer ambulanten Operation oder einer gesicherten ambulanten Diagnose für Brustkrebs (M1Q, siehe Tabelle 3-19) im Vorberichtsyear 2021 wurden ausgeschlossen.

Schritt 9 – Ausschluss anderer Krebsarten im Vorberichtsyear

Personen mit mindestens einer stationären- Haupt- oder Nebendiagnose, einer ambulanten Operation oder einer gesicherten ambulanten Diagnose (M1Q) für eine weitere Krebsart (siehe Tabelle 3-20) im Vorberichtsyear 2021 wurden ausgeschlossen.

Schritte 10 und 11 – Einschluss von inzidenten Patientinnen und Patienten mit nicht-metastasiertem, HER2-negativem Brustkrebs

Schritt 10 – Ausschluss von Metastasen im Vorberichtsyear

Personen mit mindestens einer stationären Haupt- oder Nebendiagnose, einer ambulanten Operation oder einer gesicherten ambulanten Diagnose (M1Q) für Metastasen (siehe Tabelle 3-21) im Vorberichtsyear 2021 wurden ausgeschlossen.

Schritt 11 – Ausschluss von HER2-Positivität im Vorberichtsyear

Personen, die mit einem HER2-spezifischen Wirkstoff im Vorberichtsyear 2021 behandelt wurden (siehe Tabelle 3-22), wurden ausgeschlossen.

Nach Schritt 11 wurde das Ergebnis der Routinedatenanalyse nach Altersgruppe und Geschlecht sowie Menopausenstatus bei Frauen stratifiziert. Der Menopausenstatus wurde anhand der Altersgrenze gesetzt (prämenopausal 18 – 44 Jahre, perimenopausal 45 – 54 Jahre und postmenopausal ab 55 Jahren). Bei der Darstellung der Ergebnisse im Dossier schließen prämenopausale Frauen perimenopausale Frauen mit ein.

Schritte 12 und 13 – Einschluss von inzidenten Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko

Da für Brustkrebspatientinnen keine allgemeingültige Definition eines hohen Rezidivrisikos existiert, wurde für die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets die Annahme getroffen, dass sich Hochrisikopatientinnen durch ein Brustkrebsstadium II oder III sowie durch eine zusätzlich erfolgte Chemotherapiebehandlung kennzeichnen.

Schritt 12 – Ausschluss von Brustkrebsstadium I

Durch den Ausschluss von Metastasen in der Routinedatenanalyse (Schritte 4 und 10) wurden Patientinnen im UICC-Stadium IV bereits ausgeschlossen. Um eine Zielpopulation zu erhalten, die sich in Stadium II oder III befindet, wurden in diesem Schritt Patientinnen mit Stadium I ausgeschlossen, indem der Anteil der Personen mit Brustkrebs im Stadium I an der Gesamtheit der Personen mit Stadium I bis III geschätzt wurde. Hierfür wurde auf die Publikation „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI zurückgegriffen, die unter anderem die Verteilung der UICC-Stadien bei Brustkrebs-Erstdiagnose für Frauen insgesamt in Deutschland für die Jahre 2019–2020 berichtet [1]. Diese wird auf zwei verschiedene Arten präsentiert:

- 1) Inklusive fehlender Angaben und „Death Certificate Only“ (DCO)-Fälle (Erkrankungsfälle, die im Register ausschließlich über die Todesbescheinigung bekannt wurden und vorher nicht bekannt waren)
- 2) Nur mit gültigen Werten

Durch die Einbeziehung der beiden Darstellungen in die Schätzung der Patientenzahlen resultieren aus diesem Schritt eine Untergrenze und eine Obergrenze für die Größe der Zielpopulation, welche die Unsicherheit der Schätzung widerspiegelt (Tabelle 3-24).

Tabelle 3-24: Anteil des UICC-Stadiums I an Gesamtheit der Erstdiagnosen (ohne Stadium IV)

| | UICC-Stadium I | UICC-Stadium II | UICC-Stadium III | DCO-Fälle | unbekannt | Anteil Stadium I an Gesamt |
|---|----------------|-----------------|------------------|-----------|-----------|----------------------------|
| Nur gültige Werte ($\hat{=}$ Untergrenze) | 40 % | 41 % | 10 % | - | - | 44 % |
| Inkl. fehlender Angaben & DCO-Fälle ($\hat{=}$ Obergrenze) | 29 % | 30 % | 8 % | 4 % | 24 % | 31 % |

DCO, Death Certificate Only; UICC, Union Internationale Contre le Cancer
Quelle: [1, 61]

Für die Schätzung wurde angenommen, dass die Verteilung der Stadien auf Männer übertragbar ist.

Schritt 13 – Eingrenzung auf erfolgte Chemotherapiebehandlung

Im Mittel erhielten 29 % der Personen mit Brustkrebsdiagnose in der DADB eine Chemotherapie innerhalb eines dynamischen Jahres ab Indexdiagnose (siehe Tabelle 7B.1 [61]). Da auch Personen mit Brustkrebsstadium I in diese Berechnung mit eingeflossen sind, ist anzunehmen, dass der Anteil von 29 % innerhalb der Zielpopulation (u. a. Stadium II bis III)

zu niedrig ist. Um die Maximalzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation nicht zu unterschätzen, wurde der Anteilswert von 29 % daher nur auf den unteren Spannenwert angewendet. Aus dieser Vorgehensweise resultieren in der Gesamtbetrachtung eine Unterschätzung des unteren und eine Überschätzung des oberen Spannenwerts.

Abschließend wurde die so geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten auf das Jahr 2024 sowie auf die deutsche Gesamtbevölkerung hochgerechnet:

Schritt 14 – Hochrechnung auf 2024 [finale GKV-Population]

Um die Größe der finalen GKV-Population im Jahr 2024 zu schätzen, wurde ein Hochrechnungsfaktor für das Jahr 2024 anhand des deutschen Bevölkerungsstands aus dem Berichtsjahr 2022 ([64], Stichtag: 31.12.2022) und des prognostizierten deutschen Bevölkerungsstands für das Jahr 2024 [65] bestimmt. Der Hochrechnungsfaktor beträgt 0,9963 [= 84.048.400/84.358.845].

Schritt 15 – Hochrechnung auf deutsche Gesamtbevölkerung [finale Zielpopulation]

Für die Hochrechnung auf die Gesamt-Patientenzahl in Deutschland wurde der Anteil aller GKV-Versicherten ([66], Stichtag: 01.07.2022) im Berichtsjahr 2022 an der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2022 ([64], Stichtag: 31.12.2022) bestimmt und dieser für die Hochrechnung herangezogen. Der Anteil lag bei ~ 87 % [= 73.675.956/84.358.845*100].

Ergebnis der Routinedatenanalyse und ergänzenden Berechnungen

Die folgende Tabelle 3-25 fasst die Aufgreifkriterien und Schritte zur Herleitung der Größe der GKV-Population sowie deren Ergebnisse zusammen.

Tabelle 3-25: Ergebnisse zur Herleitung der Größe der Zielpopulation für das Jahr 2024

| Schritt | Aufgreifkriterium; Einschluss [E]/ Ausschluss [A] | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---|--|---------------------------------|
| <i>Prävalente Patienten 2022 [Kriterien beziehen sich auf das Berichtsjahr 2022]</i> | | |
| 1 | Vollversicherte erwachsene GKV-Patienten [E] | 61.649.517 |
| 2 | Brustkrebsdiagnose [E] | 835.619 |
| 3 | Andere Krebsarten [A] | 719.166 |
| 4 | Metastasen (\cong Stadium IV) [A] | 659.856 |
| 5 | HER2-Positivität [A] | 648.985 |
| 6 | HR-Positivität [E] | 227.597 |
| <i>Inzidente Patienten 2022 [Kriterien beziehen sich auf das Vorberichtsjaahr 2021]</i> | | |
| 7 | Personen auch im Vorberichtsjaahr vollversichert und ≥ 17 Jahre alt [E] | 23.057 |
| + 8 | + Brustkrebsdiagnose im Vorberichtsjaahr [A] | |
| + 9 | + Andere Krebsarten im Vorberichtsjaahr [A] | |

| Schritt | Aufgreifkriterium; Einschluss [E]/ Ausschluss [A] | Ergebnis (Patientenzahl) |
|--|--|---|
| 10 11 | Metastasen (Stadium IV) im Vorberichtsjahr [A] + HER2-Positivität im Vorberichtsjahr [A] | 23.057 |
| <i>Unterteilung in Subpopulationen A1–A3</i> | | |
| | Stratifizierung nach Geschlecht und Menopausenstatus: Postmenopausale Frauen (Subpopulation A1) Prämenopausale Frauen ^a (Subpopulation A2) Männer (Subpopulation A3) | 17.132 5.809 116 |
| <i>Ausschluss von Brustkrebsstadium I</i> | | |
| 12 | Stadium I [A] Postmenopausale Frauen (Subpopulation A1) Prämenopausale Frauen ^a (Subpopulation A2) Männer (Subpopulation A3) | 9.601 – 11.902 3.255 – 4.035 65 – 81 |
| <i>Eingrenzung auf erfolgte Chemotherapiebehandlung [nur unterer Spannenwert]</i> | | |
| 13 | Erhaltene Chemotherapie [E]: Postmenopausale Frauen (Subpopulation A1) Prämenopausale Frauen ^a (Subpopulation A2) Männer (Subpopulation A3) | 2.784 – 11.902 944 – 4.035 19 – 81 |
| <i>Schätzung der finalen GKV-Population</i> | | |
| 14 | Hochrechnung auf 2024 Postmenopausale Frauen (Subpopulation A1) Prämenopausale Frauen^a (Subpopulation A2) Männer (Subpopulation A3) | 2.774 – 11.858 941 – 4.021 19 – 80 |
| <i>Schätzung der deutschen Gesamtbevölkerung [finale Zielpopulation]</i> | | |
| 15 | Hochrechnung auf deutsche Gesamtbevölkerung Postmenopausale Frauen (Subpopulation A1) Prämenopausale Frauen^a (Subpopulation A2) Männer (Subpopulation A3) | 3.176 – 13.578 1.077 – 4.604 22 – 92 |
| <p>a: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie NATALEE perimenopausale Frauen mit ein.</p> <p>HER2, Human Epidermal Growth Factor Receptor (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR, Hormonrezeptor</p> <p>Quelle: [61]</p> | | |

Angaben zur Unsicherheit

Durch das Heranziehen der 1-Jahres-Inzidenz zur Herleitung der Größe der Zielpopulation für das Jahr 2024 bleiben diejenigen Frauen und Männer unberücksichtigt, die sich bei Erstdiagnose im UICC-Stadium I befinden und erst im späteren Verlauf der Erkrankung ein UICC-Stadium II oder III entwickeln, so dass sie dann ebenfalls die Kriterien des vorliegenden Anwendungsgebiets von Ribociclib erfüllen könnten. Dies kann möglicherweise zu einer leichten Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Eine weitere Unsicherheit bei der Schätzung besteht insbesondere bei der Eingrenzung der Zielpopulation auf diejenigen Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko, da keine allgemeingültigen Kriterien zur Festlegung eines hohen Risikos existieren.

Die Unsicherheiten bei der Schätzung der Anzahl der weiblichen und männlichen GKV-Patienten in der Zielpopulation von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird durch die Angabe einer Spanne berücksichtigt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 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 3-26: 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 |
|--|--|-------------------------------|---------------------------------|
| Ribociclib | Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A1 | geringer Zusatznutzen | 2.774 – 11.858 |
| | Prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A2 | beträchtlicher Zusatznutzen | 941 – 4.021 |
| | Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom (mit hohem Rezidivrisiko) Subpopulation A3 | kein Zusatznutzen beansprucht | 19 – 80 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV aus den Subpopulationen A1, A2 und A3 der Zielpopulation wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 im Detail beschrieben.

Für Subpopulation A1 wird basierend auf den im Modul 4 dieses Dokuments vorgelegten Daten ein geringer Zusatznutzen für Ribociclib beansprucht.

Für Subpopulation A2 wird basierend auf den im Modul 4 dieses Dokuments vorgelegten Daten ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ribociclib beansprucht.

Für Subpopulationen A3 wird kein Zusatznutzen beansprucht, da keine geeignete Evidenz für Ribociclib für diese Subpopulation mit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

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.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank Pubmed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Zusätzlich wurde die aktuelle Version der deutschen S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ als Primärliteratur herangezogen.

Für die Erhebung der epidemiologischen Daten erfolgte eine Recherche über das Internet auf den Seiten des ZfKD (www.krebsdaten.de/abfrage). Zu diesem Zweck wurde in der Suchmaske des Online-Portals die ICD-10 C50 (Bösartige Neubildungen der Brustdrüse) gewählt. Für die verschiedenen Daten (Inzidenz, Prävalenz) wurde die jeweils interessierende Maßzahl (z. B. 5-Jahresprävalenz, rohe Rate) gewählt. Am 31.10.2024 wurde die Aktualität der Daten durch eine erneute Datenbankabfrage überprüft.

Die Informationen des Abschnitts 3.2.3 basieren auf Ergebnissen der Datenbank des ZfKD (www.krebsdaten.de/abfrage) und dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI.

Die Informationen des Abschnitts 3.2.4 basieren auf einer Routinedatenanalyse der Gesundheitsforen Leipzig GmbH mit der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) sowie dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14. Ausgabe ed. Berlin. 2023.
2. Regierer AC, Possinger K. Mammakarzinom. In: Possinger K, Regierer AC, Eucker J, Hrsg. Facharzt Hämatologie Onkologie. München: Elsevier; 2012. p. 723-762.
3. Emrich K, Kraywinkel K. Epidemiologie des Mammakarzinoms von Frauen: Trends in niedrigen Stadien. *Der Onkologe*. 2021;27(12):1156-1164.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mammakarzinom der Frau. [Zuletzt aktualisiert am Januar 2018; abgerufen am 01.06.2023];
Abrufbar unter:
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-der-frau.pdf>.
5. Torres-de la Roche LA, Acevedo-Mesa A, Lizarazo IL, Devassy R, Becker S, Krentel H, et al. Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer in Women of Reproductive Age: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(23). Epub 2023/12/09.
6. Possinger K, Regierer AC. Mammakarzinom. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 18 ed: ABW Wissenschaftsverlag; 2012. p. 807-817.
7. Peart O. Metastatic Breast Cancer. *Radiologic Technology*. 2017;88(5):519M-539M.
8. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: ZNS-Metastasen beim Mammakarzinom. [Zuletzt aktualisiert am 05.04.2024; abgerufen am 24.05.2024];
Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_22_ZNS-Metastasen.pdf.

9. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen): Survival. [Zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 01.06.2023]; Abrufbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (Version 4.4). 2021.
11. Beck JT. Potential role for mammalian target of rapamycin inhibitors as first-line therapy in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *OncoTargets and therapy*. 2015;8:3629-3638.
12. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. 2009;36(3):237-249. Epub 2009/05/23.
13. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis*. 2013;5 Suppl 1(Suppl 1):S2-8. Epub 2013/07/03.
14. Partridge AH, Hughes ME, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, Theriault RL, et al. The effect of age on delay in diagnosis and stage of breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(6):775-782. Epub 2012/05/05.
15. Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ, Gadd MA, Hughes KS, Jones JL, et al. Breast cancer diagnosis in women < or = 40 versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1072-1077. Epub 2006/07/26.
16. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3324-3330. Epub 2008/07/10.
17. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy and Long-Term Outcomes Among Young Women With Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(10):1216-1223. Epub 2017/10/07.
18. Kaklamani VG. Clinical Implications of the Progression-Free Survival Endpoint for Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(8):922-930.
19. van den Hurk CJG, Eckel R, van de Poll-Franse LV, Coebergh JWW, Nortier JWR, Holzel D, et al. Unfavourable pattern of metastases in M0 breast cancer patients during 1978-2008: a population-based analysis of the Munich Cancer Registry. *Breast cancer research and treatment*. 2011;128(3):795-805.
20. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2011;22(8):1736-1747. Epub 06/29.
21. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C50: Mammakarzinom (Frauen) Krankheitsbild. [Zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: file:///C:/Users/REGUSHA1/OneDrive%20-%20Novartis%20Pharma%20AG/Desktop/Tumorregister%20M%20C3%20nchen_2024.pdf.

22. Tumorzentrum Chemnitz-Zwickau. Mammakarzinom (C50). [Zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: http://tumorzentrum-zwickau.de/sites/default/files/Auswertungen/kapitel7_c50_c-z.pdf.
23. Prat A, Adamo B, Cheang MCU, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):123-133.
24. Molnar IA, Molnar BA, Vizkeleti L, Fekete K, Tamas J, Deak P, et al. Breast carcinoma subtypes show different patterns of metastatic behavior. *Virchows Arch*. 2017;470(3):275-283.
25. Schrodi S, Eckel R, Schubert-Fritschle G, Engel J. Rezidivwahrscheinlichkeit und Überleben in Abhängigkeit von intrinsischen Subtypen - Eine bevölkerungsbezogene Analyse von Mammakarzinom-Patientinnen. [Zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 31.10.2024]; Abrufbar unter: https://nanopdf.com/download/rezidivwahrscheinlichkeit-und-berleben-in-abhngigkeit-von_pdf.
26. Abramson VG, Lehmann BD, Ballinger TJ, Pietenpol JA. Subtyping of triple-negative breast cancer: implications for therapy. *Cancer*. 2015;121(1):8-16.
27. Wu Q, Li J, Sun S, Zhu S, Chen C, Wu J, et al. Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget*. 2017;8(2):2361-2371.
28. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. [Zuletzt aktualisiert am 05.04.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf.
29. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten (Stand: 11/2024). 2024.
30. Glassman D, Hignett S, Rehman S, Linforth R, Salhab M. Adjuvant Endocrine Therapy for Hormone-positive Breast Cancer, Focusing on Ovarian Suppression and Extended Treatment: An Update. *Anticancer Res*. 2017;37(10):5329-5341. Epub 2017/10/07.
31. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien. [Zuletzt aktualisiert am 05.04.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_11_Adjuvante_zytostatische_und_zielgerichtete_Therapien.pdf.
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer - Version 5. 2024.
33. Loibl S, Andre F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159-182. Epub 20231213.
34. Ali S, Coombes RC. Endocrine-responsive breast cancer and strategies for combating resistance. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(2):101-112. Epub 2003/03/15.
35. Jensen E, Jordan C. The Estrogen Receptor: A Model for Molecular Medicine. *Clinical Cancer Research*. 2003;9:1980-1989.
36. Lu YS, Wong A, Kim HJ. Ovarian Function Suppression With Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists for the Treatment of Hormone Receptor-Positive Early

- Breast Cancer in Premenopausal Women. *Front Oncol.* 2021;11:700722. Epub 2021/10/02.
37. Francis PA. Role of Ovarian Suppression in Early Premenopausal Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2023;37(1):79-88. Epub 2022/11/27.
38. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenio® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
39. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Lynparza® 100/150 mg Filmtabletten (Stand: 08/2024). 2024.
40. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015;386(10001):1341-1352. Epub 2015/07/28.
41. 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. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(19):1836-1846.
42. Wangchinda P, Ithimakin S. Factors that predict recurrence later than 5 years after initial treatment in operable breast cancer. *World Journal of Surgical Oncology.* 2016;14(1).
43. Gomis RR, Gawrzak S. Tumor cell dormancy. *Molecular Oncology.* 2017;11(1):62-78.
44. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martín M, et al. Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology.* 2023;15.
45. Kooperationsgemeinschaft Mammographie. Jahresbericht Evaluation 2020. Deutsches Mammographie-Screening-Programm. [Zuletzt aktualisiert am 2020; abgerufen am 06.06.2023]; Abrufbar unter: <https://www.mammo-programm.de/download/downloads/berichte/Jahresbericht-Evaluation-2020.pdf>.
46. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Sterbefälle, Sterbeziffern je 100000 Einwohner (altersstandardisiert) (ab 1980). Gliederungsmerkmale: Geschlecht: Weiblich, Todesursache laut "Europäischer Kurzliste": Bösartige Neubildung der Brustdrüse. [Zuletzt aktualisiert am 15.11.2023; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/isdgbe.indikatoren_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=52915273&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=6&p_ansnr=21848527&p_version=5&p_dim=D.946&p_dw=24083&p_direction=drill&p_thema_id=14187&p_thema_id2=3600&p_thema_id3=3800&p_thema_id4=3900.
47. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950. Epub 2022/03/10.
48. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316. Epub 2019/06/06.
49. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524. Epub 2019/12/12.
50. Agostinetti E, Vian L, Caparica R, Bruzzone M, Ceppi M, Lambertini M, et al. CDK4/6 inhibitors as adjuvant treatment for hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *ESMO Open.* 2021;6(2):100091. Epub 2021/03/21.

51. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Endokrin-basierte und zielgerichtete Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. [Zuletzt aktualisiert am 05.04.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_18_Endokrine_und_zielger_Therapie_met.pdf.
52. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;390(12):1080-1091. Epub 2024/03/20.
53. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Zfkd). Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]). [Zuletzt aktualisiert am 05.09.2024; abgerufen am 31.10.2024]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
54. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Zfkd). Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenzrate von Brustkrebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]). [Zuletzt aktualisiert am 05.09.2024; abgerufen am 31.10.2024]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
55. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre - Ergebnis 12421-0002 (G1L3W1) für die Jahre 2024-2029. [Zuletzt aktualisiert am 24.05.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1698139096242&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
56. Hubner J, Katalinic A, Waldmann A, Kraywinkel K. Long-term Incidence and Mortality Trends for Breast Cancer in Germany. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2020;80(6):611-618. Epub 2020/06/23.
57. 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. Epub 2019/11/02.
58. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) Inzidenz und Mortalität. [Zuletzt aktualisiert am; abgerufen am 18.10.2023]; Abrufbar unter: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/base/bC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Inzidenz-und-Mortalitaet.pdf.
59. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Zfkd). Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz (Fallzahlen) von Brustkrebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]). [Zuletzt aktualisiert am 05.09.2024; abgerufen am 31.10.2024]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.

60. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Zfkd). Datenbankabfrage mit Schätzung der rohen Inzidenzrate von Brustkrebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]). [Zuletzt aktualisiert am 05.09.2024; abgerufen am 31.10.2024]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
61. Gesundheitsforen Leipzig GmbH, Novartis Pharma GmbH. Methoden und Ergebnisse der Analyse von Sekundärdaten zur Herleitung der Zielpopulation von Ribociclib. 2024.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Zfkd). Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Brustkrebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]). [Zuletzt aktualisiert am 05.09.2024; abgerufen am 31.10.2024]; Abrufbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
63. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. Die Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB). 2023.
64. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Ergebnis 12411-0001 (G1L3W1) Stand: 31.12.2022. [Zuletzt aktualisiert am 24.05.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1716543484093&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
65. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Ergebnis 12421-0001 (G1L3W1) für das Jahr 2024. [Zuletzt aktualisiert am 24.05.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1716543324283&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
66. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige der gesetzlichen Krankenversicherung am 1.7. eines Jahres (Anzahl). 2024 [Zuletzt aktualisiert am 24.08.2023; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_sort_time?p_uid=gast&p_aid=97872350&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_ansnr=66914607&p_version=4&p_sortorder=d.

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 3-27 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.

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

Tabelle 3-27: 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) |
|---|---|---|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Ribociclib | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 – 2 FTA an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus (in Zyklen) | 13 | 21 |
| In Kombination mit einem Aromataseinhibitor | | | | |
| Anastrozol | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 | 1 |
| Letrozol | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 | 1 |
| Exemestan | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 | 1 |
| Zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | | | |
| Goserelin | Subpopulation A2 und A3 | s. c.: 1 IMP alle 28 Tage (kontinuierlich) | 13 | 1 |
| Leuprorelin | Subpopulation A2 und A3 | 1 RMS alle 3 Monate (kontinuierlich) | 4 | 1 |
| Triptorelin | Subpopulation A2 und A3 | s. c. oder i. m.: 1 TRS alle 28 Tage (kontinuierlich) | 13 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation A1: Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, <i>oder</i> ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen^a • Subpopulation A2: Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) <i>oder</i> ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion^b • Subpopulation A3: Tamoxifen^a | | | | |
| Anastrozol | Subpopulation A1 und A2 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 | 1 |
| Letrozol | Subpopulation A1 und A2 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 | 1 |

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

| 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) |
|---|---|---|--|---|
| Exemestan | Subpopulation A1 und A2 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 | 1 |
| Tamoxifen | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 | 1 |
| Zusätzlich oder ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | | | |
| Goserelin | Subpopulation A2 | s. c.: 1 IMP alle 28 Tage (kontinuierlich) | 13 | 1 |
| Leuprorelin | Subpopulation A2 | 1 RMS alle 3 Monate (kontinuierlich) | 4 | 1 |
| Triptorelin | Subpopulation A2 | s. c. oder i. m.: 1 TRS alle 28 Tage (kontinuierlich) | 13 | 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>a: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1] b: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1], erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Herleitung siehe Abschnitt 3.1.2)</p> <p>FTA, Filmtablette; i. m., intramuskulär; IMP, Implantat; mg, Milligramm; RMS, Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; s. c., subkutan; TRS, Trockensubstanz mit Lösungsmittel</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-27 sind die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Ribociclib [2] in Kombination mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan [3-5]), ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Goserelin [6], Leuprorelin [7] oder Triptorelin [8]), sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien Anastrozol [3], Letrozol [4], Exemestan [5] oder Tamoxifen [9], ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Goserelin [6], Leuprorelin [7] oder Triptorelin [8]) dargestellt. Für detaillierte Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe Abschnitt 3.1. Die Angaben beziehen sich auf die Empfehlung für die Behandlung des HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinoms. Der Behandlungsmodus für das zu bewertende Arzneimittel Ribociclib als auch für die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen [2-9].

Bei allen dargestellten Therapieoptionen wird rechnerisch von einer Dauertherapie ausgegangen, daher wird als Behandlungsdauer ein Jahr angenommen. Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte Kisqali bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unverträglichen Toxizität eingenommen werden. Somit kann die Behandlungsdauer innerhalb eines Jahres bei einzelnen Patientinnen kürzer ausfallen. Dies ist abhängig vom individuellen Therapieschema und Therapiepausen, die bei der hier standardisierten Kostendarstellung nicht berücksichtigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 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 3-27). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: 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) |
|---|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Ribociclib | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 – 2 FTA an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus (in Zyklen) | 273 |
| In Kombination mit einem Aromataseinhibitor | | | |
| Anastrozol | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 |
| Letrozol | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 |
| Exemestan | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 |
| Zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | | |
| Goserelin | Subpopulation A2 und A3 | s. c.: 1 IMP alle 28 Tage (kontinuierlich) | 13 |
| Leuprorelin | Subpopulation A2 und A3 | 1 RMS alle 3 Monate (kontinuierlich) | 4 |
| Triptorelin | Subpopulation A2 und A3 | s. c. oder i. m.: 1 TRS alle 28 Tage | 13 |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|---|--|
| | | (kontinuierlich) | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation A1: Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen^a • Subpopulation A2: Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion^b • Subpopulation A3: Tamoxifen^a | | | |
| Anastrozol | Subpopulation A1 und A2 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 |
| Letrozol | Subpopulation A1 und A2 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 |
| Exemestan | Subpopulation A1 und A2 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 |
| Tamoxifen | Subpopulation A1, A2 und A3 | 1x täglich 1 FTA (kontinuierlich) | 365 |
| Zusätzlich oder ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | | |
| Goserelin | Subpopulation A2 | s. c.: 1 IMP alle 28 Tage (kontinuierlich) | 13 |
| Leuprorelin | Subpopulation A2 | 1 RMS alle 3 Monate (kontinuierlich) | 4 |
| Triptorelin | Subpopulation A2 | s. c. oder i. m.: 1 TRS alle 28 Tage (kontinuierlich) | 13 |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1]</p> <p>b: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1], erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Herleitung siehe Abschnitt 3.1.2)</p> <p>FTA, Filmtablette; i. m., intramuskulär; IMP, Implantat; mg, Milligramm; RMS, Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; s. c., subkutan; TRS, Trockensubstanz mit Lösungsmittel</p> | | | |

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 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 3-29: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe | 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) |
|--|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Ribociclib | Subpopulation A1, A2 und A3 | 273 | 200 mg – 400 mg an Tag 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus (\cong 1 – 2 FTA à 200 mg) | 54.600 – 109.200 mg (\cong 273 x 1 – 2 FTA à 200 mg) |
| In Kombination mit einem Aromataseinhibitor | | | | |
| Anastrozol | Subpopulation A1, A2 und A3 | 365 | 1x täglich 1 mg (\cong 1 FTA à 1 mg) | 365 mg (\cong 365 FTA à 1 mg) |
| Letrozol | Subpopulation A1, A2 und A3 | 365 | 1x täglich 2,5 mg (\cong 1 FTA à 2,5 mg) | 912,5 mg (\cong 365 FTA à 2,5 mg) |
| Exemestan | Subpopulation A1, A2 und A3 | 365 | 1x täglich 25 mg (\cong 1 FTA à 25 mg) | 9.125 mg (\cong 365 FTA à 25 mg) |
| Zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | | | |
| Goserelin | Subpopulation A2 und A3 | 13 | 3,6 mg (\cong 1 IMP à 3,6 mg) | 46,8 mg (\cong 13 IMP à 3,6 mg) |
| Leuprorelin | Subpopulation A2 und A3 | 4 | 11,25 mg (\cong 1 RMS à 11,25 mg) | 45 mg (\cong 4 RMS à 11,25 mg) |
| Triptorelin | Subpopulation | 13 | 3,75 mg | 48,75 mg |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|--|---|--|
| | A2 und A3 | | (\cong 1 TRS à 3,75 mg) | (\cong 13 TRS à 3,75 mg) |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation A1: Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen^a • Subpopulation A2: Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion^b • Subpopulation A3: Tamoxifen^a | | | | |
| Anastrozol | Subpopulation A1 und A2 | 365 | 1x täglich 1 mg (\cong 1 FTA à 1 mg) | 365 mg (\cong 365 FTA à 1 mg) |
| Letrozol | Subpopulation A1 und A2 | 365 | 1x täglich 2,5 mg (\cong 1 FTA à 2,5 mg) | 912,5 mg (\cong 365 FTA à 2,5 mg) |
| Exemestan | Subpopulation A1 und A2 | 365 | 1x täglich 25 mg (\cong 1 FTA à 25 mg) | 9.125 mg (\cong 365 FTA à 25 mg) |
| Tamoxifen | Subpopulation A1, A2 und A3 | 365 | 1x täglich 20 – 40 mg (\cong 1 FTA à 20 – 40 mg) | 7.300 – 14.600 mg (\cong 365 x 1 FTA à 20 – 40 mg) |
| Zusätzlich oder ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | | | |
| Goserelin | Subpopulation A2 | 13 | 3,6 mg (\cong 1 IMP à 3,6 mg) | 46,8 mg (\cong 13 IMP à 3,6 mg) |
| Leuprorelin | Subpopulation A2 | 4 | 11,25 mg (\cong 1 RMS à 11,25 mg) | 45 mg (\cong 4 RMS à 11,25 mg) |
| Triptorelin | Subpopulation A2 | 13 | 3,75 mg (\cong 1 TRS à 3,75 mg) | 48,75 mg (\cong 13 TRS à 3,75 mg) |
| <p>a: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1]</p> <p>b: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1], erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Herleitung siehe Abschnitt 3.1.2)</p> <p>FTA, Filmtablette; IMP, Implantat; mg, Milligramm; RMS, Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; TRS, Trockensubstanz mit Lösungsmittel</p> | | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 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).

Die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient basieren auf den Dosierungsangaben in der jeweiligen Fachinformation [2-9] der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr und Patient (Tabelle 3-27). Der Jahresverbrauch pro Patient wird in Milligramm (mg) und Anzahl an Einheiten der jeweiligen Darreichungsform angegeben.

Ribociclib

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 400 mg pro Tag, kann jedoch bei Nebenwirkungen auf 200 mg pro Tag reduziert werden. Somit erhalten die Patientinnen 200 – 400 mg (entsprechend 1 – 2 Filmtabletten à 200 mg) an den Tagen 1 bis 21 eines sich wiederholenden 28 Tage-Zyklus [2]. Bezogen auf ein Jahr sind dies 273 Behandlungstage pro Patientin. Es ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 54.600 – 109.200 mg (= 273 Tage x 200 – 400 mg) bzw. 273 – 546 Filmtabletten (= 273 Tage x 1 – 2 Filmtabletten).

Ribociclib sollte zusammen mit einem Aromatasehemmer angewendet werden. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern sollte der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)-Agonisten kombiniert werden..

Anastrozol

Die Behandlung mit Anastrozol erfolgt laut Fachinformation mit 1 x täglich 1 Filmtablette à 1 mg [3]. Hochgerechnet auf ein Jahr ergibt sich pro Patientin ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 365 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Letrozol

Die empfohlene Dosierung für Letrozol ist laut Fachinformation 1 x täglich 2,5 mg [4]. Es resultiert ein durchschnittlicher Verbrauch pro Patientin und Jahr in Höhe von 912,5 mg (= 365 Tage x 2,5 mg) bzw. 365 Filmtabletten.

Exemestan

Die empfohlene Dosierung für Exemestan wird in der Fachinformation mit 1 x täglich 1 Filmtablette (entsprechend 25 mg Exemestan) angegeben [5]. Pro Patientin und Jahr ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch in Höhe von 9.125 mg bzw. 365 Filmtabletten.

Tamoxifen

Die Fachinformation für Tamoxifen gibt eine Dosierungsspanne von 1 x täglich 20 bis 40 mg Tamoxifen pro Tag vor [9]. Pro Patientin und Jahr werden demnach zwischen 7.300 mg (= 365 Tage x 20 mg) und 14.600 mg (= 365 Tage x 40 mg) bzw. 365 Filmtabletten verbraucht.

Goserelin

Laut Fachinformation erhalten Patientinnen alle 28 Tage eine subkutane Injektion mit 3,6 mg Goserelin [6]. Daraus ergibt sich pro Patientin ein Jahresverbrauch von 46,8 mg (= 13 Tage x 3,6 mg) bzw. 13 Implantaten.

Leuprorelin

Die empfohlene Dosierung von Leuprorelin liegt bei 11,25 mg alle 3 Monate [7]. Pro Patientin entsteht dadurch ein Jahresverbrauch von 45 mg (= 4 Tage x 11,25 mg) bzw. 4 Zweikammerspritzen.

Triptorelin

Triptorelin wird gemäß Fachinformation alle 4 Wochen mit einer Dosis von 3,75 mg verabreicht [8]. Dadurch entsteht pro Patientin ein Jahresverbrauch von 48,75 mg (= 13 Tage x 3,75 mg) respektive 13 Durchstechflaschen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-30: 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 |
|---|---|--|
| Ribociclib | PZN 12743344, Packung mit 21 ^a FTA à 200 mg AVP: 2.320,48 € | 2.318,48 € [2,00 €; 0,00 €] |

| 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 |
|--|---|--|
| Ribociclib | PZN 12673201, Packung mit 3 x 42 ^a FTA à 200 mg AVP: 6.846,14 € | 6.844,14 € [2,00 €; 0,00 €] |
| Anastrozol | PZN: 08401141, Packung mit 120 FTA à 1 mg Festbetrag: 48,87 € | 43,90 € [2,00 €; 2,97 €] |
| Letrozol | PZN: 06964176, Packung mit 100 FTA à 2,5 mg Festbetrag: 53,48 € | 48,14 € [2,00 €; 3,34 €] |
| Exemestan | PZN: 08819142, Packung mit 100 FTA à 25 mg Festbetrag: 127,53 € | 116,34 € [2,00 €; 9,19 €] |
| Tamoxifen | PZN: 18187499, Packung mit 100 FTA à 20 mg Festbetrag: 22,47 € | 19,59 € [2,00 €, 0,88 €] |
| | PZN: 03103195, Packung mit 100 FTA à 40 mg Festbetrag: 34,41 € | 30,58 € [2,00 €, 1,83 €] |
| Goserelin | PZN: 07591062, Packung mit 3 IMP à 3,6 mg AVP: 632,16 € | 595,79 € [2,00 €, 34,37 €] |
| Leuporelin | PZN: 01772526, Packung mit 2 RMS à 11,25 mg AVP: 981,44 € | 925,73 € [2,00 €, 53,71 €] |
| Triptorelin | PZN: 01010845, Packung mit 1 TRS à 3,75 mg AVP: 231,94 € | 202,02 € [2,00 €, 27,92 €] |
| <p>a: Ribociclib ist in unterschiedlichen Packungsgrößen erhältlich. Diese sollen in Abhängigkeit der Tagesdosis (200 mg, 400 mg oder 600 mg [nur für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom] Gesamtdosis/Tag) verordnet werden, da die für die jeweiligen Packungen vorgenommenen Verblisterungen und Beschriftungen der Blister unter Angabe der Wochentage und der Anzahl der am Tag einzunehmenden Tabletten der Sicherstellung der Einnahme der richtigen Tagesdosis dienen. Zudem befindet sich auf der Innenseite jeder Packung ein dazu passendes Kärtchen zum Abhaken der eingenommenen Tabletten durch die Patientin [10]. Diese Packungen sind mit den Behörden abgestimmt und dienen dazu, dass die Compliance der Patientinnen und die dosisgenaue Einnahme bei einer so schwerwiegenden Erkrankung sichergestellt werden.</p> <p>AVP, Apothekenverkaufspreis; FTA, Filmtablette; GKV, Gesetzliche Krankenversicherung; IMP, Implantat; mg, Milligramm; RMS, Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel; TRS, Trockensubstanz mit Lösungsmittel Stand Lauer-Steuer: 01.11.2024</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-30 zeigen die derzeit aktuellen Apothekenabgabepreise gemäß Lauer-Taxe mit Stand vom 01.11.2024. Sofern mehrere Packungen zur Verfügung standen, wurde die Packung mit dem günstigsten Preis, bzw. die zweckmäßige Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gewählt. Parallel- und Re-Importe wurden hierbei nicht berücksichtigt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V,
- Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V,
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V und
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V.

Sofern Festbeträge vorhanden sind, wurden diese angegeben und für die standardisierte Kostenberechnung herangezogen.

Bei generischen Festbetragsarzneimitteln wurde standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 Euro der 10%ige Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen.

Ribociclib

Ribociclib ist in unterschiedlichen Packungsgrößen erhältlich. Diese sollen in Abhängigkeit der Tagesdosis (200 mg, 400 mg oder 600 mg [nur für lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom] Gesamtdosis/Tag) verordnet werden, da die für die jeweiligen Packungen vorgenommenen Verblistierungen und Beschriftungen der Blister unter Angabe der Wochentage und der Anzahl der am Tag einzunehmenden Tabletten der Sicherstellung der Einnahme der richtigen Tagesdosis dienen. Zudem befindet sich auf der Innenseite jeder Packung ein dazu passendes Kärtchen zum Abhaken der eingenommenen Tabletten durch die Patientin [10]. Diese Packungen sind mit den Behörden abgestimmt und dienen dazu, dass die Compliance der Patientinnen und die dosisgenaue Einnahme bei einer so schwerwiegenden Erkrankung sichergestellt werden.

Der Apothekenverkaufspreis von Ribociclib beträgt bei den für das vorliegende Anwendungsgebiet zweckmäßigen Packungsgrößen von

- 3 x 42 Filmtabletten und einer Wirkstärke von 200 mg pro Filmtablette 6.846,14 Euro (400 mg Tagesdosis)
- 21 Filmtabletten und einer Wirkstärke von 200 mg pro Filmtablette 2.320,48 Euro (200 mg Tagesdosis)

Der GKV entstehen nach Abzug des Apothekenabschlags (2,00 Euro) und des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (0,00 Euro) pro Packung tatsächliche Kosten in Höhe von 6.844,14 Euro (400 mg Tagesdosis; Packungsreichweite: 3 Zyklen) bzw. 2.318,48 Euro (200 mg Tagesdosis; Packungsreichweite: 1 Zyklus).

Anastrozol

Der Festbetrag von Anastrozol beträgt für die Packung mit 120 Filmtabletten 48,87 Euro. Nach Abzug des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (2,97 Euro) und des Apothekenabschlages (2,00 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 43,90 Euro.

Letrozol

Der Festbetrag von Letrozol beläuft sich für die Packung mit 100 Filmtabletten auf 53,48 Euro. Nach Subtraktion des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (3,34 Euro) und des Apothekenabschlages (2,00 Euro) ergeben sich 48,14 Euro zu Lasten der GKV.

Exemestan

Der Festbetrag von Exemestan beträgt für die Packungen mit 100 Filmtabletten à 25 mg 127,53 Euro. Nach Abzug des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (9,19 Euro) und des Apothekenabschlages (2,00 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 116,34 Euro.

Tamoxifen

Zur Abbildung der Dosierungsspanne in den Fachinformationen werden die Kosten der wirtschaftlichsten Packung für Tamoxifen à 20 mg und Tamoxifen à 40 mg herangezogen.

Der Festbetrag der Packung für 20 mg Tamoxifen (100 Filmtabletten) beträgt 22,47 Euro und für 40 mg Tamoxifen (100 Filmtabletten) entsprechend 34,41 Euro. Nach Berücksichtigung des Generikarabattes nach § 130a Abs. 3b SGB V (0,88 Euro bzw. 1,83 Euro) und des Apothekenabschlages (2,00 Euro) resultieren aus GKV-Perspektive jeweils 19,59 Euro bzw. 30,58 Euro.

Goserelin

Der Apothekenverkaufspreis von Goserelin liegt für die Packung mit 3 Implantaten à 3,6 mg bei 632,16 Euro. Unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (34,37 Euro) und des Apothekenabschlages (2,00 Euro) entstehen der GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 595,79 Euro.

Leuprorelin

Der Apothekenverkaufspreis von Leuprorelin beträgt für die Packung mit 2 Zweikammerspritzen à 11,25 mg 981,44 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (53,71 Euro) und des Apothekenabschlages (2,00 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 925,73 Euro.

Triptorelin

Der Apothekenverkaufspreis für 1 Durchstechflasche Triptorelin à 3,75 mg liegt bei 231,94 Euro. Nach Abzug des Herstellerrabattes nach § 130a Abs. 1 SGB V (27,92 Euro) und des Apothekenabschlages (2,00 Euro) resultieren für die GKV tatsächliche Kosten von 202,02 Euro.

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 3-31 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 3-31: 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 3-31 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen *regelmäßige* 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.

Als Grundlage zur Bestimmung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dienen die aktuellen Fachinformationen der entsprechenden Arzneimittel [2-9]. Diese verweisen auf zusätzliche Leistungen, die von der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattet werden könnten. In ähnlichen, vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vertrat der G-BA die Auffassung, dass bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelmäßigen Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen [11-14].

Dieser Auffassung wird auch im vorliegenden Dossier gefolgt und daher auf die Darstellung der zusätzlichen GKV-Leistungen verzichtet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-31 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 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-33 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-31 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-32 (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 3-33: 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 3-34 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 3-34: 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 |
|--|--|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Ribociclib | Subpopulation A1, A2 und A3 | 29.657,94 € – 30.140,24 € | - | - | 29.657,94 € – 30.140,24 € |
| Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor | | | | | |
| + Anastrozol | Subpopulation A1, A2 und A3 | + 133,53 € = 29.791,47 € – 30.273,77 € | - | - | + 133,53 € = 29.791,47 € – 30.273,77 € |
| + Letrozol | Subpopulation A1, A2 und A3 | + 175,71 € = 29.833,65 € – 30.315,95 € | - | - | + 175,71 € = 29.833,65 € – 30.315,95 € |
| + Exemestan | Subpopulation A1, A2 und A3 | + 424,64 € = 30.082,58 € – 30.564,88 € | - | - | + 424,64 € = 30.082,58 € – 30.564,88 € |
| Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor und zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | | | | |
| + Goserelin | Subpopulation A2 und A3 | + 2.581,76 € = 32.373,23 € – 33.146,64 € | - | - | + 2.581,76 € = 32.373,23 € – 33.146,64 € |
| + Leuprorelin | Subpopulation A2 und A3 | + 1.851,46 € = 31.642,93 € – 32.416,34 € | - | - | + 1.851,46 € = 31.642,93 € – 32.416,34 € |
| + Triptorelin | Subpopulation A2 und A3 | + 2.626,26 € = 32.417,73 € – 33.191,14 € | - | - | + 2.626,26 € = 32.417,73 € – 33.191,14 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Subpopulation A1: Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen^a • Subpopulation A2: Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) <i>oder</i> ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan), zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion^b • Subpopulation A3: Tamoxifen^a | | | | | |
| Anastrozol | Subpopulation A1 und A2 | 133,53 € | - | - | 133,53 € |

| 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 |
|---|--|--|---|--|--|
| Letrozol | Subpopulation A1 und A2 | 175,71 € | - | - | 175,71 € |
| Exemestan | Subpopulation A1 und A2 | 424,64 € | - | - | 424,64 € |
| Tamoxifen | Subpopulation A1, A2 und A3 | 71,50 € – 111,62 € | - | - | 71,50 € – 111,62 € |
| Aromataseinhibitor in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion | | | | | |
| + Goserelin | Subpopulation A2 | + 2.581,76 € = 2.653,26 € – 3.006,40 € | - | - | + 2.581,76 € = 2.653,26 € – 3.006,40 € |
| + Leuprorelin | Subpopulation A2 | + 1.851,46 € = 1.922,96 € – 2.276,10 € | - | - | + 1.851,46 € = 1.922,96 € – 2.276,10 € |
| + Triptorelin | Subpopulation A2 | + 2.626,26 € = 2.697,76 € – 3.050,90 € | - | - | + 2.626,26 € = 2.697,76 € – 3.050,90 € |
| a: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1] | | | | | |
| b: Vom G-BA für Ribociclib festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie [1], erweitert um Aromataseinhibitoren in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Herleitung siehe Abschnitt 3.1.2) | | | | | |

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert [15].

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.

Die bisherige medikamentöse adjuvante Standardtherapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, frühen Mammakarzinom war die endokrine Therapie. Als Wirkstoffe können Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol, Exemestan) oder Antiöstrogene (Tamoxifen) eingesetzt werden. Mit der Zulassung von Präparaten, die in Kombination mit einer endokrinen Therapie den Behandlungserfolg verbessern können, hat sich dieses Behandlungsparadigma inzwischen weiterentwickelt.

Für eine Kombinationstherapie standen vor der Indikationserweiterung von Ribociclib im vorliegenden Anwendungsgebiet der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko [16] sowie der PARP-Inhibitor Olaparib für die adjuvante Behandlung des Keimbahn-BRCA-mutierten Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko [17] zur Verfügung. Aufgrund der in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesenen signifikant besseren Wirksamkeit einer endokrinbasierten Kombinationstherapie gegenüber einer endokrinen Monotherapie werden sowohl Abemaciclib als auch Olaparib bei Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem frühen Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko (für Olaparib zusätzlich nur bei Vorliegen eines Mammakarzinoms mit einer BRCA1/2-Mutation) bereits von internationalen Leitlinien [18] sowie der aktuellen AGO-Leitlinie [19, 20] mit dem höchstem Empfehlungsgrad empfohlen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Kombinationstherapie, insbesondere mit CDK4/6-Inhibitoren, als relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet etablieren wird.

Auch die Kombinationstherapie von Ribociclib mit einem Aromatasehemmer zeigt eine dem bisherigen Therapiestandard (endokrine Monotherapie) überlegene Wirksamkeit bei Patientinnen mit frühem Brustkrebs (siehe Modul 4). Daher ist davon auszugehen, dass Ribociclib bei nahezu allen Patientinnen der Zielpopulation zumindest in Erwägung gezogen wird. Zum jetzigen Zeitpunkt kann jedoch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Versorgungsanteile für Ribociclib in Zukunft entwickeln werden.

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.

Die Jahrestherapiekosten pro Patientin ändern sich durch die hier vorgenommenen Angaben nicht.

Aufgrund der Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen (endokrine Therapien sowie alternative endokrinbasierte Therapien für einen Teil der Zielpopulation von Ribociclib), ist es jedoch unwahrscheinlich, dass die in Abschnitt 3.3.5 für Ribociclib berechneten Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation anfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Angaben zu Behandlungsdauer, Therapiemodalitäten und zusätzlich notwendigen Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels Ribociclib sowie aller Kombinations- bzw. zweckmäßigen Vergleichstherapien (ausgewählte Fachinformationen von Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Tamoxifen, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin) entnommen. Bei der Entscheidung, ob es sich bei den zusätzlich notwendigen Leistungen im Einzelfall um regelhafte Unterschiede handelt, die im Rahmen der standardisierten Kostenrechnung einzubeziehen sind, wurde sich an früheren Beschlüssen des G-BA orientiert.

Weitere Angaben sind folgenden offiziellen Quellen entnommen:

- Die Kosten für Arzneimittel auf Basis der Apothekenabgabepreise entstammen den aktuellen Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Informationsstand 01.11.2024.
- Definitionen der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte entsprechen den aktuellen Angaben im SGB V.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-075 (Ribociclib). 2019.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten (Stand: 11/2024). 2024.
3. Juvise Pharmaceuticals. Fachinformation Arimidex® 1 mg Filmtabletten (Stand: 03/2021). 2021.
4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Femara® 2,5 mg Filmtabletten (Stand: 10/2024). 2024.
5. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Aromasin® 25 mg überzogene Tablette (Stand: 11/2023). 2023.
6. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 3,6 mg Implantat (Stand: 03/2024). 2024.
7. Takeda GmbH. Fachinformation Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel (Stand: 09/2024). 2024.
8. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 3,75 mg (Stand: 03/2023). 2023.
9. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Nolvadex® 20 mg Filmtabletten (Stand: 03/2022). 2022.
10. Novartis Pharma GmbH. Vergleich der Packungsgrößen von Kisqali. 2024.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie). 2022.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 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.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 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.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 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.
15. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen der Jahrestherapiekosten. 2024.
16. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Verzenio® 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten (Stand: 07/2024). 2024.
17. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Lynparza® 100/150 mg Filmtabletten (Stand: 08/2024). 2024.
18. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Breast Cancer - Version 5. 2024.

19. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen. [Zuletzt aktualisiert am 05.04.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf.
20. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome: Adjuvante zytostatische und zielgerichtete Therapien. [Zuletzt aktualisiert am 05.04.2024; abgerufen am 24.05.2024]; Abrufbar unter: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2023/Einzeldateien/AGO_2023D_11_Adjuvante_zytostatische_und_zielgerichtete_Therapien.pdf.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden der aktuellen Fachinformation von Ribociclib (Kisqali) [1] entnommen.

Anforderungen an die Diagnostik

Testung des HR-positiven, HER2-negativen Status

Die Auswahl von Patientinnen und Patienten für die Behandlung mit Kisqali basierend auf der Tumorexpression von HR und HER2 sollte mittels eines In-vitro-Diagnostikums (IVD) mit einer CE-Kennzeichnung mit entsprechender Zweckbestimmung getroffen werden. Sollte kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar sein, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung mit Kisqali sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur

Die Vorhaltung und Bereitstellung spezifischer Strukturen ist nicht notwendig.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Dosierung

Für das vorliegende Anwendungsgebiet beträgt die empfohlene Dosis einmal täglich 400 mg (2 Filmtabletten mit je 200 mg) Ribociclib für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung. Dies ergibt einen vollständigen Behandlungszyklus von 28 Tagen. Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte Kisqali bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unverträglichen Toxizität eingenommen werden.

Wenn Kisqali in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AI = Aromatase-Inhibitor) angewendet wird, sollte der AI kontinuierlich während des 28-tägigen Zyklus einmal täglich

oral eingenommen werden. Weitere Informationen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des AI zu entnehmen.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern, sollte der Aromatasehemmer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

Dosisanpassungen

Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali erforderlich machen. Ist eine Dosisreduktion erforderlich, werden hierfür in Tabelle 3-35 Richtwerte empfohlen.

Tabelle 3-35: Empfohlene Richtwerte zur Dosisanpassung

| | Kisqali | |
|---|-------------|----------------------------|
| | Dosis | Anzahl an 200-mg-Tabletten |
| Anfangsdosis | 400 mg/Tag | 2 |
| Dosisreduktion | 200 mg*/Tag | 1 |
| * Sollte eine weitere Dosisreduktion auf unter 200 mg/Tag erforderlich sein, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden. | | |

Die Tabelle 3-36, Tabelle 3-37, Tabelle 3-38, Tabelle 3-40 und Tabelle 3-40 beinhalten Empfehlungen zur Unterbrechung und Reduktion der Dosis oder Beendigung der Behandlung mit Kisqali zum Management spezieller Nebenwirkungen. Der Behandlungsplan für die einzelnen Patientinnen und Patienten sollte sich auf die klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt und auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung stützen.

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich.

Tabelle 3-36: Dosisanpassung und Management – Neutropenie

| | Grad 1 oder 2* (ANC 1.000/mm ³ bis ≤ UNG) | Grad 3* (ANC 500 bis < 1.000/mm ³) | Febrile Neutropenie** Grad 3* | Grad 4* (ANC < 500/mm ³) |
|--------------------|--|---|--|--|
| Neutropenie | Keine Dosisanpassung erforderlich | Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Bei erneutem Auftreten einer Grad 3-Toxizität: Dosisunterbrechung bis | Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern. | Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 2. Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern. |

| | Grad 1 oder 2* (ANC 1.000/mm ³ bis ≤ UNG) | Grad 3* (ANC 500 bis < 1.000/mm ³) | Febrile Neutropenie** Grad 3* | Grad 4* (ANC < 500/mm ³) |
|--|--|--|--|--|
| | | Verbesserung auf ≤ Grad 2, dann Behandlung mit Kisqali wieder aufnehmen und um 1 Dosisstufe verringern. | | |
| <p>* Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** Neutropenie Grad 3 mit einmaliger Körpertemperatur von > 38,3 °C (oder 38 °C und höher für mehr als eine Stunde und/oder eine gleichzeitige Infektion) ANC: Absolute Neutrophilenzahl; UNG: Untere Normgrenze</p> | | | | |

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests (LFTs) durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen erneut LFTs durchgeführt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichungen des Grades ≥ 2 wird eine häufigere Kontrolle empfohlen.

Tabelle 3-37: Dosisanpassung und Management – Hepatobiliäre Toxizität

| | Grad 1* (> ONG – 3 × ONG) | Grad 2* (> 3 bis 5 × ONG) | Grad 3* (> 5 bis 20 × ONG) | Grad 4* (> 20 × ONG) |
|---|--|--|--|-----------------------------------|
| Erhöhung von AST und/oder ALT im Vergleich zum Ausgangswert**, ohne Anstieg des Gesamtbilirubins auf mehr als 2 × ONG | Keine Dosisanpassung erforderlich | Ausgangswert Grad < 2: Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 2 erneut erreicht, Behandlung mit Kisqali mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Ausgangswert Grad = 2: Keine Dosisunterbrechung. | Dosisunterbrechung von Kisqali bis Verbesserung auf ≤ Ausgangsgrad, dann auf der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, Kisqali absetzen. | Kisqali absetzen. |
| Gleichzeitige Erhöhung von AST und/oder ALT zusammen mit einer Zunahme des Gesamtbilirubins ohne Vorliegen einer Cholestase | Wenn bei Patientinnen unabhängig vom Grad des Ausgangswerts eine Erhöhung von ALT und/oder AST auf > 3 × ONG und von Gesamtbilirubin auf > 2 × ONG auftritt, ist Kisqali abzusetzen. | | | |
| <p>* Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** Ausgangswert = Wert vor Behandlungsbeginn ONG: Obere Normgrenze</p> | | | | |

Werden Neutropenien oder Transaminase-Anstiege beobachtet, muss in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkungen die Behandlung mit Kisqali möglicherweise unterbrochen, die Dosis verringert oder das Arzneimittel abgesetzt werden. Dosisanpassungen sollten wie in Tabelle 3-36 und Tabelle 3-37 angegeben vorgenommen werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Kisqali sollte bei allen Patientinnen und Patienten ein EKG ausgewertet werden.

Die Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen und Patienten mit QTcF-Werten von unter 450 ms eingeleitet werden. Nach Behandlungsbeginn sollte etwa an Tag 14 des ersten Zyklus erneut ein EKG durchgeführt werden, anschließend wie klinisch erforderlich.

Bei Auftreten einer QTcF Verlängerung während der Behandlung werden bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

Tabelle 3-38: Dosisanpassung und Management – QT-Verlängerung

| QTcF*-Verlängerung | Frühes Mammakarzinom | Fortgeschrittenes, metastasiertes Mammakarzinom |
|---|--|---|
| > 480 ms und ≤ 500 ms | Unterbrechung der Kisqali-Behandlung bis QTcF auf < 481 ms fällt. | |
| | Behandlung in gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. | Reduktion auf nächstniedrigere Dosisstufe. |
| | Steigt QTcF erneut auf ≥ 481 ms, die Kisqali-Behandlung unterbrechen, bis QTcF auf < 481 ms fällt. Anschließend die Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. | |
| > 500 ms | Unterbrechung der Kisqali-Behandlung bis QTcF auf < 481 ms fällt. Anschließend die Behandlung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Steigt QTcF erneut auf > 500 ms, Kisqali absetzen. | |
| Im Fall eines QTcF Intervalls von mehr als 500 ms oder einer Erhöhung um mehr als 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert in Kombination mit Torsade de Pointes, polymorpher ventrikulärer Tachykardie oder Anzeichen/Symptomen einer schwerwiegenden Arrhythmie muss Kisqali dauerhaft abgesetzt werden. | | |
| Hinweis: Falls bei der Dosis von 200 mg eine weitere Dosisreduktion erforderlich ist, sollte Kisqali abgesetzt werden. | | |
| *QTcF = QT-Intervall, korrigiert nach Fridericia-Formel. | | |

Tabelle 3-39: Dosisanpassung und Management – ILD/Pneumonitis

| | Grad 1* (asymptomatisch) | Grad 2* (symptomatisch) | Grad 3 oder 4* (schwer) |
|--|--|---|-----------------------------------|
| ILD/Pneumonitis | Keine Dosisanpassung erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich. | Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 1 , dann die Behandlung mit der nächstniedrigeren Kisqali-Dosis wieder aufnehmen**. | Kisqali absetzen. |
| <p>* Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> <p>** Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist durchzuführen, wenn eine Wiederaufnahme der Therapie mit Kisqali in Betracht gezogen wird.</p> <p>ILD = Interstitielle Lungenkrankheit (Interstitial Lung Disease)</p> | | | |

Tabelle 3-40: Dosisanpassung und Management – Andere Toxizitäten

| Andere Toxizitäten | Grad 1 oder 2** | Grad 3** | Grad 4** |
|---|---|---|-------------------|
| | Keine Dosisanpassung erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich. | Dosisunterbrechung bis Verbesserung auf Grad ≤ 1 , dann die Behandlung mit Kisqali auf gleicher Dosisstufe wieder aufnehmen. Wird Grad 3 erneut erreicht, die Behandlung mit Kisqali auf der nächstniedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. | Kisqali absetzen. |
| <p>* Nicht eingeschlossen sind Neutropenie, Hepatotoxizität und Verlängerung des QT-Intervalls.</p> <p>** Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events)</p> | | | |

Dosisanpassung bei Anwendung von Kisqali mit starken CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Stattdessen ist die Anwendung eines Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial einer CYP3A4-Hemmung zu erwägen. Wenn Patientinnen und Patienten neben Ribociclib auch einen starken CYP3A4-Inhibitor erhalten müssen, sollte die Kisqali-Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei Patientinnen und Patienten, die 400 mg Ribociclib pro Tag einnehmen und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis auf 200 mg reduziert werden.

Bei Patientinnen und Patienten, deren Dosis auf 200 mg Ribociclib pro Tag reduziert wurde und bei denen die gleichzeitige Gabe eines starken CYP3A4-Inhibitors nicht vermieden werden kann, sollte die Behandlung mit Kisqali unterbrochen werden.

Aufgrund interindividueller Variabilität sind die Empfehlungen für Dosisanpassungen eventuell nicht für alle Patientinnen und Patienten optimal. Deshalb wird eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen einer Toxizität empfohlen. Wird der starke Inhibitor abgesetzt, sollte die Kisqali Dosis nach einem Zeitraum, der mindestens 5 Halbwertszeiten des starken CYP3A4-Inhibitors entspricht, wieder auf die ursprüngliche Dosis vor Beginn der Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors angehoben werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen:

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patientinnen und Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Startdosis von 200 mg empfohlen. Kisqali wurde nicht bei Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs und schweren Nierenfunktionsstörungen untersucht (siehe Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom und Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patientinnen und Patienten

Bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Neutropenie

Basierend auf dem Schweregrad der Neutropenie muss die Behandlung mit Kisqali wie in Tabelle 3-36 beschrieben möglicherweise unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Hepatobiliäre Toxizität

Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte die Leberfunktion überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Basierend auf dem Schweregrad der Transaminasen Anstiege muss die Behandlung mit Kisqali, wie in Tabelle 3-37 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation) beschrieben, möglicherweise unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden.

Empfehlungen für Patientinnen und Patienten mit um ≥ 3 Grad erhöhten AST/ALT Ausgangswerten liegen nicht vor.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen bereits eine QTc-Verlängerung oder ein entsprechendes signifikantes Risiko vorliegt, eine solche zu entwickeln, ist die Anwendung von Kisqali zu vermeiden. Dazu gehören Patientinnen und Patienten:

- mit Long QT Syndrom;
- mit unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankungen, einschließlich kürzlichem Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris und Bradyarrhythmien;
- mit Elektrolytabweichungen.

Die Anwendung von Kisqali zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A4 Inhibitoren sollte vermieden werden, da es zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des QTcF-Intervalls kommen kann (siehe Abschnitte 4.2, 4.5 und 5.1 der Fachinformation). Wenn die gleichzeitige Behandlung mit starken CYP3A4 Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Kisqali-Dosis wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben anzupassen.

Aufgrund der Ergebnisse der Studie E2301 (MONALEESA-7) wird Kisqali nicht für die Anwendung in Kombination mit Tamoxifen empfohlen.

Vor Einleitung der Behandlung sollte ein EKG ausgewertet werden. Eine Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen und Patienten mit QTcF Werten unter 450 ms begonnen werden. Etwa am Tag 14 des ersten Zyklus sollte erneut ein EKG geschrieben werden, anschließend wie klinisch erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich, eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphat und Magnesium) erfolgen. Jede Abweichung sollte vor Beginn und während der Behandlung mit Kisqali korrigiert werden.

Basierend auf der während der Behandlung beobachteten QT-Verlängerung muss die Behandlung mit Kisqali, wie in Tabelle 3-38 beschrieben, möglicherweise unterbrochen, die Dosis reduziert oder das Arzneimittel abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Schwere Hautreaktionen

Eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurde bei Behandlung mit Kisqali berichtet. Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine schwere Hautreaktion hinweisen (z. B.

fortschreitender ausgedehnter Hautausschlag, oft einhergehend mit Blasenbildung oder Schleimhautschädigungen), sollte Kisqali unverzüglich abgesetzt werden.

Interstitielle Lungenkrankheit/Pneumonitis

Über interstitielle Lungenkrankheit (ILD)/Pneumonitis wurde bei der Behandlung mit Kisqali berichtet. Die Patientinnen und Patienten sollten auf Lungensymptome wie Hypoxie, Husten und Dyspnoe überwacht werden, die auf eine ILD/Pneumonitis hindeuten. Dosisänderungen sollten in Übereinstimmung mit Tabelle 3-39 vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Basierend auf dem Schweregrad der ILD/Pneumonitis, die auch tödlich verlaufen kann, kann es bei Kisqali erforderlich sein, wie in Tabelle 3-39 beschrieben, die Dosis zu unterbrechen, zu reduzieren oder abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Anstieg von Kreatinin im Blut

Als Inhibitor der renalen Transporter „Organischer Kationentransporter 2 (OCT2)“ und „Multidrug- und Toxinextrusionsprotein 1 (MATE1)“, die an der aktiven Ausscheidung von Kreatinin aus den proximalen Tubuli beteiligt sind, kann Ribociclib einen Anstieg von Kreatinin im Blut verursachen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Im Falle eines Kreatininanstiegs im Blut während der Behandlung wird empfohlen, eine weitere Beurteilung der Nierenfunktion durchzuführen, um eine Nierenfunktionsstörung auszuschließen.

CYP3A4-Substrate

Ribociclib ist bei einer Dosierung von 600 mg ein starker und bei einer Dosierung von 400 mg ein moderater CYP3A4-Inhibitor. Daher kann es zwischen Ribociclib und Arzneimitteln, die über CYP3A4 metabolisiert werden, zu Wechselwirkungen kommen. Dies kann zu erhöhten Serumkonzentrationen von CYP3A4-Substraten führen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite angezeigt. Die Fachinformation des anderen Arzneimittels sollte hinsichtlich der Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden.

Nierenfunktionsstörungen

Die empfohlene Anfangsdosis von 200 mg führt bei Patientinnen und Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu einer um schätzungsweise etwa 45 % verringerten Exposition im Vergleich zur Standarddosis von 600 mg bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und mit normaler Nierenfunktion. Die Wirksamkeit bei dieser Anfangsdosis wurde nicht untersucht. Bei Patientinnen und Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten. Anzeichen einer Toxizität sind engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Kisqali und für mindestens 21 Tage nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Phospholipide aus Sojabohnen

Kisqali enthält Phospholipide aus Sojabohnen (Sojalecithin). Patientinnen und Patienten, die allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, dürfen Kisqali nicht einnehmen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Substanzen, die die Ribociclib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Ribociclib wird vor allem über CYP3A4 metabolisiert. Daher können Arzneimittel, welche die Enzymaktivität von CYP3A4 beeinflussen, das pharmakokinetische Profil von Ribociclib verändern. Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Ritonavir (zweimal täglich 100 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 400 mg Ribociclib erhöhte bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Ribociclib (AUC_{inf}) und die maximale Konzentration (C_{max}) um das 3,2- bzw. das 1,7-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Ribociclib. C_{max} und AUC_{last} von LEQ803 (ein bedeutender Metabolit von Ribociclib, mit weniger als 10 % der Exposition der Muttersubstanz) verringerten sich um 96 % bzw. 98 %. Physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK) Simulationen mit gleichzeitig verabreichtem Ritonavir (100 mg zweimal täglich) ergaben, dass die C_{max} und die AUC_{0-24h} im Steady State von Ribociclib (400 mg einmal täglich) um das 1,5- bzw. 1,8-Fache erhöht waren.

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren ist zu vermeiden. Dazu zählen, neben anderen, folgende Substanzen: Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir, Ritonavir, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Verapamil und Voriconazol (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Gabe ist die Anwendung eines anderen Arzneimittels mit einem geringeren Potenzial der CYP3A4-Hemmung zu erwägen, und die Patientinnen und Patienten sollten auf Nebenwirkungen durch Ribociclib überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Wenn die gleichzeitige Anwendung von Kisqali mit einem starken CYP3A4-Inhibitor nicht zu vermeiden ist, sollte die Kisqali-Dosis wie in Abschnitt 4.2 der Fachinformation beschrieben angepasst werden. Zu diesen Dosisanpassungen liegen allerdings keine klinischen Daten vor. Aufgrund interindividueller Variabilität sind die empfohlenen Dosisanpassungen möglicherweise nicht für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen optimal, weshalb eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen durch Ribociclib empfohlen wird. Im Falle einer Ribociclib-bedingten Toxizität sollte die Dosis geändert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die Reaktion auf die Toxizität abgeklungen ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Wird der starke CYP3A4-Inhibitor abgesetzt, sollte die Kisqali-Dosis nach einem Zeitraum von mindestens 5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors

(siehe Fachinformation des entsprechenden CYP3A4-Inhibitors) wieder auf die ursprüngliche Dosis wie vor Beginn der Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors angehoben werden.

PBPK-Simulationen legen nahe, dass bei einer Dosierung von 600 mg Ribociclib ein moderater CYP3A4-Inhibitor (Erythromycin) im Steady State C_{\max} und AUC von Ribociclib um den Faktor 1,1 bzw. 1,1 erhöhen könnte. PBPK-Simulationen legen nahe, dass ein moderater CYP3A4-Inhibitor die C_{\max} und AUC von 400 mg Ribociclib im Steady State um den Faktor 1,1 bzw. 1,2 erhöhen könnte. Dieser Effekt wird bei einer Dosis von 200 mg einmal täglich im Steady State auf das 1,3- (C_{\max}) bzw. das 1,5-Fache (AUC) geschätzt. Bei Beginn einer Behandlung mit schwachen oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung von Ribociclib erforderlich. Dennoch ist ein Monitoring von Nebenwirkungen durch Ribociclib zu empfehlen.

Die Patientinnen und Patienten sind darauf hinzuweisen, auf den Verzehr von Grapefruit bzw. Grapefruitsaft zu verzichten. Es ist bekannt, dass diese die Cytochrom-CYP3A4-Enzyme hemmen und so die Exposition gegenüber Ribociclib erhöhen können.

Substanzen, die die Ribociclib-Plasmakonzentrationen verringern können

Die gleichzeitige Gabe des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (täglich 600 mg über 14 Tage) mit einer Einzelgabe von 600 mg Ribociclib verringerte bei gesunden Probanden die AUC_{inf} und die C_{\max} von Ribociclib um 89 % bzw. 81 % im Vergleich zu einer einmaligen Einzelgabe von 600 mg Ribociclib. Die C_{\max} von LEQ803 erhöhte sich um den Faktor 1,7 und die AUC_{inf} verringerte sich um 27 %. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren kann daher zu einer verringerten Exposition mit dem Risiko einer verringerten Wirksamkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren wie z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Gabe ist die Anwendung eines anderen Arzneimittels zu erwägen, das kein oder ein nur minimales Potenzial einer CYP3A4-Induktion aufweist.

Der Effekt von moderaten CYP3A4-Induktoren auf die Ribociclib-Exposition wurde nicht untersucht. PBPK-Simulationen lassen vermuten, dass ein moderater CYP3A4-Induktor (Efavirenz) im Steady State C_{\max} und AUC von Ribociclib bei einer Ribociclib-Dosis von 400 mg um 55 % bzw. 74 % und bei einer Ribociclib-Dosis von 600 mg um 52 % bzw. 71 % verringern könnte. Die gleichzeitige Anwendung moderater CYP3A4-Induktoren kann daher das Risiko einer verringerten Exposition und folglich das Risiko beeinträchtigter Wirksamkeit mit sich bringen, vor allem bei Patientinnen und Patienten, die mit 400 mg oder 200 mg Ribociclib einmal täglich behandelt werden.

Substanzen, deren Plasmakonzentrationen durch Kisqali verändert werden können

Ribociclib ist ein moderater bis starker CYP3A4-Inhibitor und könnte mit Arzneistoffen interagieren, die über CYP3A4 metabolisiert werden. Dies kann zu erhöhten Serumkonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels führen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Midazolam (CYP3A4-Substrat) mit mehreren Dosen Kisqali (400 mg) erhöhte sich bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Midazolam um 280 % (auf das 3,80-Fache) im Vergleich zur Anwendung von Midazolam allein. PBPK-Simulationen deuteten darauf hin, dass nach Gabe von Kisqali in der Dosis von 600 mg die AUC von Midazolam um das 5,2-Fache zunehmen wird. Wenn Ribociclib gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, sind deshalb hinsichtlich gleichzeitiger Gabe mit CYP3A4-Inhibitoren grundsätzlich auch die Empfehlungen der Fachinformation des anderen Arzneimittels mit zu berücksichtigen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung mit sensitiven CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite angezeigt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Dosis eines sensitiven CYP3A4-Substrats mit einer engen therapeutischen Breite, einschließlich aber nicht beschränkt auf Alfentanil, Ciclosporin, Everolimus, Fentanyl, Sirolimus und Tacrolimus, muss gegebenenfalls verringert werden, da die Exposition gegenüber diesen Arzneistoffen durch Ribociclib erhöht werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Ribociclib mit folgenden CYP3A4-Substraten sollte vermieden werden: Alfuzosin, Amiodaron, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Ergotamin, Dihydroergotamin, Quetiapin, Lovastatin, Simvastatin, Sildenafil, Midazolam, Triazolam.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Koffein (CYP1A2-Substrat) mit mehreren Dosen Kisqali (400 mg) erhöhte sich bei gesunden Probanden die Exposition gegenüber Koffein um 20 % (1,20-faches) im Vergleich zur alleinigen Gabe von Koffein. Bei der klinisch relevanten Dosis von 600 mg wiesen Simulationen auf Basis von PBPK-Modellen nur auf eine schwach ausgeprägte Hemmwirkung von Ribociclib auf CYP1A2-Substrate (< 2-facher Anstieg der AUC) hin.

Substanzen, die Substrate von Transportern sind

In-vitro-Untersuchungen ergaben, dass Ribociclib ein Potenzial für eine Hemmung der Aktivität der Arzneimitteltransporter P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 und BSEP besitzt. Vorsicht und ein Monitoring der Toxizität wird während der gleichzeitigen Behandlung mit sensitiven Substraten dieser Transporter, die eine geringe therapeutische Breite haben, wie z. B. Digoxin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Metformin empfohlen.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Kisqali kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Arzneimittel, die den pH-Wert im Magen erhöhen

Ribociclib weist eine hohe Löslichkeit bei einem pH-Wert von 4,5 oder darunter sowie in biologisch relevanten Medien (bei pH 5,0 und 6,5) auf. Die gleichzeitige Anwendung von Ribociclib mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Allerdings wurde weder in pharmakokinetischen Populationsanalysen noch in „non-compartmental“ pharmakokinetischen Analysen eine Veränderung der Resorption von Ribociclib beobachtet.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Letrozol

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs sowie aus einer pharmakokinetischen Populationsanalyse weisen auf keine Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ribociclib und Letrozol hin, wenn diese Arzneimittel gemeinsam angewendet wurden.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Anastrozol

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs weisen auf keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Ribociclib und Anastrozol nach gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel hin.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Fulvestrant

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs zeigten keine klinisch relevanten Auswirkungen von Fulvestrant auf die Exposition gegenüber Ribociclib nach gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und Tamoxifen

Daten aus einer klinischen Studie an Patientinnen mit Brustkrebs zeigten, dass die Konzentration von Tamoxifen nach gleichzeitiger Anwendung mit Ribociclib um etwa das 2-Fache erhöht wurde.

Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und oralen Kontrazeptiva

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen zwischen Ribociclib und oralen Kontrazeptiva durchgeführt (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

*Zu erwartende Wechselwirkungen:**Antiarrhythmika und andere Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können*

Die gleichzeitige Anwendung von Kisqali und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern können, wie etwa Antiarrhythmika (einschließlich aber nicht beschränkt auf Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol), und anderen Arzneimitteln, die das QT-Intervall bekanntermaßen verlängern (einschließlich aber nicht beschränkt auf Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Azithromycin, Haloperidol, Methadon, Moxifloxacin, Bepridil, Pimozid und intravenös verabreichtes Ondansetron), ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem wird die Anwendung von Kisqali in Kombination mit Tamoxifen nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Kisqali ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Anmerkung: Ein Annex IV des EPAR liegt nicht vor. Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR [2]. Dort ist Folgendes aufgeführt:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

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

| Beschreibung | Fällig am |
|---|-----------|
| 1. Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Um die Wirksamkeit von Kisqali in Kombination mit einem Aromatasehemmer als adjuvante Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positivem, humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor 2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko weiter zu charakterisieren, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Daten zur 5-jährigen Nachbeobachtung des iDFS und OS im Rahmen der NATALEE-Studie vorlegen. | Juni 2027 |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in Tabelle 3-41 angegebenen Maßnahmen zur Risikominimierung sind dem EPAR entnommen [3]. Die detaillierten Beschreibungen der Maßnahmen zur Risikominimierung können der Fachinformation von Ribociclib entnommen werden [1].

Tabelle 3-41: Maßnahmen zur Risikominimierung

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|-------------------------|--|---|
| Myelosuppression | Adressiert in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4 und 4.8 sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation | Keine weiteren Maßnahmen |
| Hepatobiliäre Toxizität | Adressiert in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.8 und 5.3 sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation | Keine weiteren Maßnahmen |

| Sicherheitsbedenken | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung | Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung |
|-------------------------------------|--|---|
| QT-Zeit-Verlängerung | Adressiert in der Fachinformation in den Abschnitten 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 und 5.3 sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation | Keine weiteren Maßnahmen |
| Reproduktionstoxizität | Adressiert in der Fachinformation in den Abschnitten 4.4, 4.6 und 5.3 sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation | Keine weiteren Maßnahmen |
| Eingeschränkte Nierenfunktion | Adressiert in der Fachinformation in Abschnitt 4.2, 4.8 und 5.2 | Keine weiteren Maßnahmen |
| Sicherheit in japanischen Patienten | Derzeit sind die verfügbaren Daten begrenzt und reichen nicht aus, um den Bedarf für eine Maßnahme zur Risikominimierung zu stützen. | Keine weiteren Maßnahmen |

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Kisqali® (Stand: 11/2024) [1] sowie der EPAR inklusive Annex I, I Ib und I Id (Stand: 12/2024) [2, 3] verwendet.

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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten (Stand: 11/2024). 2024.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kisqali - International non-proprietary name: Ribociclib; Annex I - III. 2024.
3. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kisqali - International non-proprietary name: Ribociclib; Procedure No. EMEA/H/C/004213/II/0045. 2024.

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 3-42 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 3-11 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 3-42: 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 | Vollständiger Blutstatus | Seite 1, Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“: Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Nach Behandlungsbeginn sollte während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen ein großes Blutbild erstellt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. | ja |
| 2 | Bilirubin Gesamt GOT GPT Gamma-GT | Seite 1, Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“: Vor Einleitung der Behandlung mit Kisqali sollten Leberfunktionstests (LFTs) durchgeführt werden. Nach Behandlungsbeginn sollten während der ersten 2 Zyklen alle 2 Wochen erneut LFTs | ja |

| 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) |
|-----|--|---|--|
| | | durchgeführt werden, danach zu Beginn eines jeden der folgenden 4 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich. Beim Auftreten von Abweichungen des Grades ≥ 2 wird eine häufigere Kontrolle empfohlen . | |
| 3 | Elektrokardiographische Untersuchung (EKG) | <p>Seite 1, Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“:</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Kisqali sollte bei allen Patientinnen und Patienten ein EKG ausgewertet werden. Die Behandlung mit Kisqali sollte nur bei Patientinnen und Patienten mit QTcF-Werten von unter 450 ms eingeleitet werden. Nach Behandlungsbeginn sollte etwa an Tag 14 des ersten Zyklus erneut ein EKG durchgeführt werden, anschließend wie klinisch erforderlich.</p> <p>Bei Auftreten einer QTcF Verlängerung während der Behandlung werden bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sowie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.</p> | ja |
| 4 | Serumelektrolyte | <p>Seite 4, Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“:</p> <p>Bei Patientinnen und Patienten mit frühem Mammakarzinom sollte vor Einleitung der Behandlung, jeweils zu Beginn der ersten 6 Zyklen und anschließend wie klinisch erforderlich, eine geeignete Überwachung der Serumelektrolyte (einschließlich Kalium, Calcium, Phosphat und Magnesium) erfolgen.</p> <p>Jede Abweichung sollte vor Beginn und während der</p> | ja |

| 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) |
|-----|--|---|--|
| | | Behandlung mit Kisqali korrigiert werden. | |
| 5 | Schwangerschaftsnachweis/Choriongonadotropin (HCG- und/oder β -HCG-Test) | Seite 6, Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“: Vor Behandlungsbeginn mit Kisqali ist der Schwangerschaftsstatus zu bestimmen . | ja |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: November 2024 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-42, 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 3-11 bei.

Alle in Tabelle 3-42 genannten ärztlichen Leistungen sind durch den aktuell gültigen EBM abgebildet [2].

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 4. Quartal 2024 [2]

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali® 200 mg Filmtabletten (Stand: 11/2024). 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg); Berlin 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 4. Quartal 2024. 2024.