

Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal progress bar composed of 18 rectangular segments. The segments are colored in various shades of blue and grey. The 11th segment from the left is highlighted in a dark blue color and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG'.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-124

Version: 1.0

Stand: 13.03.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1953

DOI: 10.60584/A24-124

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.12.2024

Interne Projektnummer

A24-124

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-124>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ribociclib (Mammakarzinom, adjuvante Therapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-124>.

Schlagwörter

Ribociclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03701334

Keywords

Ribociclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03701334

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Ana Liberman
- Katherine Rascher
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ribociclib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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 der Aromatasehemmer mit einem Luteinisierendes-Hormon-Release Hormon-Agonisten kombiniert werden.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 6	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen.....	I.14
I 4.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie NATALEE	I.14
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.15
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.15
I 5 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	I.16
I 5.1 Eingeschlossene Studien	I.16
I 5.1.1 Studiencharakteristika	I.16
I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.22
I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.23
I 6 Fragestellung 3: Männer.....	I.24
I 6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.24
I 6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.24
I 7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.25
I 8 Literatur	I.26
I Anhang A Suchstrategien.....	I.28
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.29

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor.....	I.6
Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor.....	I.11
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol.....	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol	I.18
Tabelle 8: Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 29.04.2024 und 21.07.2023, Teilpopulation postmenopausale Frauen	I.22
Tabelle 9: Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.25

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
FSH	follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2
HR	Hormonrezeptor
iDFS	invasiv-krankheitsfreies Überleben
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.12.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko		
1	prämenopausale Frauen ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)
2	postmenopausale Frauen ^{c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)
3	Männer ^{b, c, d, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist. d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden. f. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt am 26.11.2024 entsprechend der Darstellung in Tabelle 2 angepasst. Gemäß Angaben des pU in Modul 3 C fand das letzte Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25.07.2019 statt. In seinem Dossier bezieht sich der pU auf die damals festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU benennt für die Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen) Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder einen Aromataseinhibitor (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die Fragestellungen 2 (postmenopausale Frauen)

benennt der pU einen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen (falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind) oder einen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen. Für die Fragestellung 3 (Männer) benennt er Tamoxifen als zweckmäßige Vergleichstherapie. Insgesamt weicht der pU bei allen 3 Fragestellungen von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA am 26.11.2024 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie NATALEE

Der pU identifiziert die RCT NATALEE zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen, deren Tumor vollständig reseziert wurde. Der pU zieht zur Beantwortung der Fragestellung 1 Auswertungen zur Teilpopulation derjenigen Patientinnen heran, die gemäß Einschlusskriterien der Studie als prämenopausal eingestuft wurden.

Keine Daten zum Vergleich von Ribociclib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Der G-BA hat für prämenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-1 / 2-Mutation) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der vom pU herangezogenen Teilpopulation erhielten 95,5 % der Patientinnen im Vergleichsarm eine alleinige endokrine Therapie bestehend aus einem der beiden Aromataseinhibitoren Anastrozol oder Letrozol mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion. Diese Wirkstoffe entsprechen nicht der vom G-BA für die Fragestellung 1 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Studie NATALEE ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei prämenopausalen Frauen nicht geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante

Behandlung bei prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

Studienpool und Studiendesign

Die Studie NATALEE wird für die vorliegende Fragestellung als relevant eingestuft. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen abzuleiten, da die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Auswertungen auf einem nicht prädefinierten Datenschnitt basieren. Im Folgenden wird zunächst die Studie NATALEE beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung erläutert.

Die Studie NATALEE ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol mit Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen, deren Tumor vollständig reseziert wurde. Für den Einschluss in die Studie musste der Menopausenstatus der Frauen zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Beginns der adjuvanten endokrinen Therapie bekannt sein.

Insgesamt wurden 5101 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 2549) oder Anastrozol oder Letrozol (N = 2552) zugeteilt.

Die Behandlung mit der Studienmedikation entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie NATALEE ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS). Weitere sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Auswertungen zum vorgelegten Datenschnitt vom 29.04.2024 nicht geeignet

Gemäß der Modulvorlage sollen in Modul 4 des Dossiers die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Solche Daten liegen im Modul 4 des pU nicht vor. In Modul 4 C seines Dossiers legt der pU Auswertungen zum letzten post hoc durchgeführten Datenschnitt vom 29.04.2024 vor. Dieser Datenschnitt ist nicht prädefiniert und es liegen keine Informationen vor, die zeigen, dass es

sich um einen von Zulassungsbehörden angeforderten Datenschnitt handelt. Daher wird dieser Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse zum letzten präspezifizierten Datenschnitt vom 21.07.2023 relevant. Diese Ergebnisse liegen in Modul 4 C des Dossiers jedoch nicht vor, das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Die Angaben zum letzten prädefinierten und für die Bewertung relevanten Datenschnitts vom 21.07.2023 liegen ausschließlich in Modul 5 vor.

Insgesamt sind die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zu treffen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3: Männer

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU für die Fragestellung 3 (Männer) keine RCT zum direkten Vergleich von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor.

Tabelle 3: Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	postmenopausale Frauen ^{c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Männer ^{b, c, d, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist.</p> <p>d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.</p> <p>f. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

1.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko		
1	prämenopausale Frauen ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)
2	postmenopausale Frauen ^{c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)
3	Männer ^{b, c, d, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist. d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden. f. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>		

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt am 26.11.2024 entsprechend der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Gemäß Angaben des pU in Modul 3 C fand das letzte Beratungsgespräch mit dem G-BA am 25.07.2019 statt [2]. In seinem Dossier bezieht sich der pU auf die damals festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU benennt für die Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen) Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder einen Aromataseinhibitor (Anastrozol, Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er begründet die Aufnahme von Aromataseinhibitoren zum einen damit, dass prämenopausale Frauen mit medikamentöser Ausschaltung der Ovarialfunktion therapeutisch postmenopausalen Frauen gleichgestellt seien und damit mit Aromataseinhibitoren behandelt werden können. Zum anderen seien die Aromataseinhibitoren in Kombination mit GnRH-Analoga hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven im Vergleich zu Tamoxifen die wirksamere Alternative und würden von aktuellen Leitlinien als gleichwertig neben einer adjuvanten Therapie mit Tamoxifen (ggf. mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) empfohlen [3-5]. Für die Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) benennt der pU einen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen (falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind) oder einen Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen. Für die Fragestellung 3 (Männer) benennt er Tamoxifen als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Festlegungen des pU stimmen aufgrund der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mit der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 26.11.2024 überein. Insgesamt weicht der pU bei allen 3 Fragestellungen von der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ab.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA am 26.11.2024 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ribociclib (Stand zum 27.11.2024)
- bibliografische Recherche zu Ribociclib (letzte Suche am 25.11.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ribociclib (letzte Suche am 25.11.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ribociclib (letzte Suche am 27.11.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ribociclib (letzte Suche am 07.01.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert die RCT NATALEE zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko. Der pU zieht für die Fragestellungen 1 (prämenopausale Frauen) und 2 (postmenopausale Frauen) jeweils eine Teilpopulation der Studie NATALEE zur Nutzenbewertung heran. Die Studie NATALEE ist für die Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung nicht relevant. Für die Fragestellung 2 wird die Studie NATALEE zur Bewertung herangezogen. Für die Fragestellung 3 (Männer) legt der pU keine Daten vor.

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 4 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

I 4.1 Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie NATALEE

Bei der Studie NATALEE (siehe Tabelle 5) handelt es sich um eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol mit Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen, deren Tumor vollständig reseziert wurde. Eine ausführliche Beschreibung der Studie NATALEE findet sich in Abschnitt I 5.1.1 der Dossierbewertung. Der pU zieht zur Beantwortung der Fragestellung 1 Auswertungen zur Teilpopulation derjenigen Patientinnen heran, die gemäß Einschlusskriterien der Studie als prämenopausal eingestuft wurden. Im Rahmen der Studie NATALEE wurden alle Patientinnen als prämenopausal eingestuft, die nicht die Kriterien für einen postmenopausalen Status erfüllten (für Details zur Definition siehe Abschnitt I 5.1.1).

Die Studie NATALEE ist für die Nutzenbewertung von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei prämenopausalen Frauen nicht geeignet. Dies liegt darin begründet, dass im Vergleichsarm der Studie NATALEE die vom G-BA für die Fragestellung 1 festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Dies wird im Folgenden erläutert.

Keine Daten zum Vergleich von Ribociclib mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie

Der G-BA hat für prämenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen-1 / 2-Mutation) als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In der vom pU herangezogenen Teilpopulation erhielten 95,5 % der Patientinnen im Vergleichsarm eine alleinige endokrine Therapie bestehend aus einem der beiden Aromataseinhibitoren Anastrozol oder Letrozol mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion. Diese Wirkstoffe entsprechen nicht der vom G-BA für die Fragestellung 1 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit bietet die Studie NATALEE keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beantwortet nicht die vorliegende Fragestellung. Die Studie NATALEE ist somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA bei prämenopausalen Frauen nicht geeignet.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei prämenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für prämenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko auf Basis der Studie NATALEE einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

I 5 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

I 5.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
CLEE011O12301C (NATALEE ^c)	ja	ja	nein	ja [6-9]	ja [10,11]	ja [12,13]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool der Nutzenbewertung umfasst für die Fragestellung 2 die RCT NATALEE und stimmt mit dem Studienpool des pU überein. Der pU zieht zur Beantwortung der Fragestellung 2 Auswertungen zur Teilpopulation derjenigen Patientinnen heran, die gemäß Einschlusskriterien der Studie als postmenopausal eingestuft wurden (zur Definition siehe Abschnitt I 5.1.1).

Die Studie NATALEE wird für die vorliegende Fragestellung als relevant eingestuft. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen abzuleiten, da die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Auswertungen auf einem nicht prädefinierten Datenschnitt basieren. Im Folgenden wird zunächst die Studie NATALEE beschrieben und anschließend die fehlende Eignung der vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung erläutert.

I 5.1.1 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
NATALEE	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR- positiven, HER2- negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach vollständiger chirurgischer Resektion ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 2549) Anastrozol oder Letrozol (N = 2552) davon relevante Teilpopulation (postmenopausale Frauen): Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol (n = 1424) Anastrozol oder Letrozol (n = 1420)	Screening: 28 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ribociclib: 36 Monaten (ca. 39 Zyklen) ▪ endokrine Therapie: 60 Monate oder bis zum Nachweis eines Rezidivs, intolerabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow- up, Studienende oder Tod Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung, Lost to Follow- up oder Studienende	393 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Irland, Italien, Kanada, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 12/2018–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 03.09.2021 (1. Interimsanalyse geplant nach 200 iDSF-Ereignisse) ▪ 15.08.2022 (2. Interimsanalyse geplant nach 350 iDSF-Ereignissen) ▪ 11.01.2023 (3. Interimsanalyse geplant nach 425 iDSF-Ereignissen) ▪ 21.07.2023 (finale iDSF-Analyse geplant nach 500 iDSF-Ereignissen) ▪ 29.04.2024^c (post hoc) 	primär: iDFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidity, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4.</p> <p>b. Stadium IIA, IIB und III gemäß AJCC-Klassifikation, 8. Auflage. Patientinnen und Patienten im Stadium IIA mussten zudem die folgenden Kriterien aufweisen: N1 bzw. N0 mit Grad 3 oder N0 mit Grad 2 und zusätzlich Ki67-Wert $\geq 20\%$ oder einer Hoch-Risiko-Klassifizierung gemäß der biomarkerbasierten Tests Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict.</p> <p>c. Vom pU in Modul 4 C dargestellter Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt haben laut pU alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Behandlung mit Ribociclib beendet.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; iDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; Ki67: Kiel-Antigen Nr. 67; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
NATALEE	Ribociclib 400 mg/Tag, oral, Tag 1–21 eines 28-Tage-Zyklus + Letrozol 2,5 mg/Tag oral oder Anastrozol 1 mg/Tag, oral ^a	Letrozol 2,5 mg/Tag oral oder Anastrozol 1 mg/Tag, oral ^a
	bei prämenopausalen Frauen und bei Männern kombiniert mit: Goserelin 3,6 mg s. c., an Tag 1 ± 3 eines 28-Tage-Zyklus ^b	bei prämenopausalen Frauen und bei Männern kombiniert mit: Goserelin 3,6 mg s. c., an Tag 1 ± 3 eines 28-Tage-Zyklus ^b
	Dosisanpassung:	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ribociclib: <ul style="list-style-type: none"> ▫ einmalige Dosisreduktion auf 200 mg/Tag bei nicht tolerierbarer Toxizität; eine erneute Eskalation war nicht erlaubt; falls eine 2. Dosisreduktion notwendig: Abbruch der Behandlung ▫ Unterbrechungen ≤ 28 Tage bei Toxizität ▪ endokrine Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Unterbrechung ≤ 28 Tage möglich^c 	
	Vorbehandlung	
	<u>erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ abgeschlossene adjuvante und / oder neoadjuvante Chemotherapie ▪ abgeschlossene adjuvante Strahlentherapie ▪ neoadjuvante und / oder adjuvante endokrine Therapie innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung^d 	
	<u>nicht erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CDK4/6-Inhibitoren ▪ Tamoxifen, Raloxifen oder Aromataseinhibitoren zur Brustkrebsprävention und / oder zur Behandlung von Osteoporose in den letzten 2 Jahren vor Randomisierung ▪ Anthrazykline (Doxorubicin ≥ 450 mg/m², Epirubicin ≥ 900 mg/m²) ▪ andere antineoplastische Therapie, mit Ausnahme einer adjuvanten endokrinen Therapie ▪ größere Operation, Chemotherapie oder Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung ▪ Prüfpräparate innerhalb 30 Tagen oder 5-Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor Randomisierung 	
	Begleitbehandlung	
	<u>erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate / Denosumab zur Behandlung von Osteoporose oder als adjuvante Therapie zur Prävention von Knochenmetastasen ▪ supportive Therapien 	
	<u>nicht erlaubt</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ systemische Kortikosteroide ≤ 2 Wochen vor Studienbeginn und während der Studienbehandlung^e ▪ Tamoxifen oder Toremifen ▪ hormonelle Kontrazeption oder Hormonersatztherapie 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Anastrozol oder Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Ein Wechsel von Letrozol zu Anastrozol oder umgekehrt war in der Studie nur aufgrund nicht tolerierbarer Toxizität, des Wunsches der Patientin bzw. des Patienten oder eines anderen medizinisch wichtigen Ereignisses möglich. b. Bei monatlicher Vorbehandlung mit Goserelin oder einem anderen GnRH Agonisten: Weiterführung des Behandlungsschemas unabhängig von den Behandlungszyklen in der Studie erlaubt; bei Vorbehandlung mit Depot-Goserelin alle 3 Monate: Wechsel auf die monatliche Formulierung. c. bei Unterbrechung > 4 Wochen wegen Toxizität, Abwägung der Risiken / Vorteile einer Studienfortsetzung in Absprache mit dem klinischen Monitor d. Eine Ovarialsuppression oder kurzzeitige endokrine Therapie zum Fertilitätserhalt wird nicht als neoadjuvante / adjuvante endokrine Therapie betrachtet. Bei adjuvanter endokriner Therapie mit Tamoxifen oder Toremifen war eine Auswaschphase von 5 Halbwertszeiten (d. h. 35 Tagen) vor Randomisierung erforderlich. Während dieses Zeitraums konnten die Patientinnen Aromataseinhibitoren erhalten. e. Eine kurzzeitige Anwendung (< 5 Tage) systemischer Kortikosteroide sowie topische Anwendungen, Inhalationssprays, Augentropfen oder lokale Injektionen waren erlaubt.	
CDK: Cyclin-abhängige Kinase; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan		

Die Studie NATALEE ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT zum Vergleich von Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol mit Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko eingeschlossen, deren Tumor vollständig reseziert wurde. Ein hohes Rezidivrisiko war in der Studie definiert als Stadium IIA, IIB oder III (Klassifikation nach der 8. Auflage des American Joint Committee on Cancer [AJCC]). Patientinnen und Patienten im Stadium IIA, die nodal-negativ waren mussten zudem einen histologischen Grad 3 oder Grad 2 mit einem Ki67-Wert $\geq 20\%$ oder einer Hoch-Risiko-Klassifizierung gemäß der biomarkerbasierten Tests Oncotype DX, Prosigna/PAM50, MammaPrint oder EndoPredict aufweisen. Im vorliegenden Anwendungsgebiet existieren keine einheitlichen Kriterien zur Definition eines hohen Rezidivrisikos. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der Studie ein hohes Rezidivrisiko vorliegt.

In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten konnten bereits vor Studienbeginn eine neoadjuvante / adjuvante endokrine Therapie begonnen haben. Die Randomisierung sollte jedoch innerhalb von 12 Monaten nach Beginn der endokrinen Therapie erfolgen. Eine neoadjuvante / adjuvante Chemotherapie sowie eine adjuvante Radiotherapie musste vor dem Screening abgeschlossen sein.

Für den Einschluss in die Studie musste der Menopausenstatus der Frauen zum Zeitpunkt der Randomisierung oder des Beginns der adjuvanten endokrinen Therapie bekannt sein. Patientinnen wurden als postmenopausal betrachtet, sofern eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- beidseitige Ovariectomie
- Alter \geq 60 Jahre
- Alter $<$ 60 Jahre und Amenorrhö seit mindestens 12 Monaten (ohne Chemotherapie, Tamoxifen, Toremifen oder Ovarialsuppression) sowie follikelstimulierendes Hormon(FSH)- und Plasmaöstradiol-Werte im postmenopausalen Normbereich
- FSH- und Plasmaöstradiol-Werte im postmenopausalen Normbereich bei Einnahme von Tamoxifen oder Toremifen und einem Alter $<$ 60 Jahre

Insgesamt wurden 5101 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Ribociclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 2549) oder Anastrozol oder Letrozol (N = 2552) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Menopausenstatus (prämenopausale Frauen und Männer vs. postmenopausale Frauen), Tumorstadium (II vs. III), vorheriger neoadjuvanter / adjuvanter Chemotherapie (ja vs. nein) und geographischer Region (Nordamerika / Westeuropa / Ozeanien vs. Rest der Welt).

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten entsprechend ihrer Randomisierung zulassungskonform 2-mal täglich 200 mg Ribociclib oral an den Tagen 1–21 jedes 28-tägigen Therapiezyklus [14]. Zudem erhielten die Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme eine endokrine Therapie bestehend aus einer 1-mal täglichen oralen Gabe von 2,5 mg Letrozol oder 1 mg Anastrozol. Prämenopausale Frauen und Männer erhielten zusätzlich eine Therapie mit dem GnRH-Analogen Goserelin. Die Behandlung mit der Studienmedikation entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [14-17]. Eine supportive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab war in der Studie NATALEE erlaubt. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen [18,19].

In der Studie erfolgte die Behandlung mit Ribociclib für bis zu 36 Monate (ca. 39 Zyklen) oder bis zum Auftreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung bzw. bis zum Tod. Die endokrine Therapie wurde in beiden Studienarmen bis maximal 60 Monate nach der Randomisierung verabreicht oder bis eines der oben genannten Ereignisse eintrat. Ein regelhafter Wechsel der Patientinnen und Patienten vom Vergleichsarm auf eine Behandlung mit Ribociclib war in der Studie NATALEE nicht vorgesehen. In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien.

Primärer Endpunkt der Studie NATALEE ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (iDFS). Weitere sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Derzeit liegen folgende 5 Datenschnitte zur Studie NATALEE vor:

- 1. Datenschnitt vom 03.09.2021: Futility-Analyse, geplant nachdem etwa 200 Ereignisse im Endpunkt iDFS aufgetreten sind
- 2. Datenschnitt vom 15.08.2022: 2. Interimsanalyse zum Endpunkt iDFS, geplant nach etwa 350 Ereignissen
- 3. Datenschnitt vom 11.01.2023: 3. Interimsanalyse zum Endpunkt iDFS, geplant nach etwa 425 Ereignissen
- 4. Datenschnitt vom 21.07.2023: finaler Datenschnitt zum Endpunkt iDFS, geplant nach etwa 500 Ereignissen
- 5. Datenschnitt vom 29.04.2024: post hoc vom pU durchgeführter Datenschnitt; zu diesem Zeitpunkt haben laut Angaben des pU in Modul 4 C alle Patientinnen und Patienten im Interventionsarm die Behandlung mit Ribociclib beendet

Auswertungen zum vorgelegten Datenschnitt vom 29.04.2024 nicht geeignet

Gemäß der Modulvorlage sollen in Modul 4 des Dossiers die Ergebnisse der a priori geplanten oder von den Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitte dargestellt werden. Solche Daten liegen im Modul 4 des pU nicht vor. In Modul 4 C seines Dossiers legt der pU Auswertungen zum letzten post hoc durchgeführten Datenschnitt vom 29.04.2024 vor. Dieser Datenschnitt ist nicht prädefiniert und es liegen keine Informationen vor, die zeigen, dass es sich um einen von Zulassungsbehörden angeforderten Datenschnitt handelt. Daher wird dieser Datenschnitt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Für die Nutzenbewertung sind die Ergebnisse zum letzten präspezifizierten Datenschnitt vom 21.07.2023 relevant. Diese Ergebnisse liegen in Modul 4 C des Dossiers jedoch nicht vor, das Dossier ist somit inhaltlich unvollständig. Die Angaben zum letzten prädefinierten und für die Bewertung relevanten Datenschnitts vom 21.07.2023 liegen ausschließlich in Modul 5 vor.

Die Durchführung des Datenschnitts vom 29.04.2024 durch den pU erfolgte potenziell ergebnisgesteuert. Dies lässt sich durch den Vergleich der Ergebnisse dieses Datenschnitts gegenüber den Ergebnissen des letzten prädefinierten Datenschnitts vom 21.07.2023 illustrieren. In Tabelle 8 sind für beide Datenschnitte die Ergebnisse zu Endpunkten mit statistisch signifikantem und klinisch relevantem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt. Dabei zeigt sich auf Basis des Datenschnitts vom 29.04.2024 ein fazitrelevanter Vorteil zugunsten der Intervention im Endpunkt Rezidive, bezogen auf den Anteil der Patientinnen mit Rezidiv. Dieser Vorteil zeigt sich jedoch nicht für den letzten prädefinierten Datenschnitts vom 21.07.2023.

Tabelle 8: Gegenüberstellung der Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 29.04.2024 und 21.07.2023, Teilpopulation postmenopausale Frauen^a

Endpunkt	Ergebnisse Datenschnitt 29.04.2024	Ergebnisse Datenschnitt 21.07.2023
	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Morbidität		
Rezidive ^c		
Rezidivrate	0,81 [0,67; 0,98]; 0,027	0,84 [0,69; 1,04]; 0,113
invasiv-krankheitsfreies Überleben	HR: 0,75 [0,61; 0,92]; 0,005 ^d	HR: 0,79 [0,64; 0,99]; 0,042 ^d
Nebenwirkungen		
SUEs	1,37 [1,13; 1,65]; 0,001	1,38 [1,14; 1,67]; < 0,001
schwere UEs ^e	3,05 [2,73; 3,41]; < 0,001	3,11 [2,77; 3,49]; < 0,001
Abbruch wegen UEs	4,83 [3,77; 6,20]; < 0,001	4,67 [3,64; 5,98]; < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs ^e)	90,38 [33,84; 241,39]; < 0,001	90,14 [33,75; 240,75]; < 0,001
a. Dargestellt sind nur die Ergebnisse zu Endpunkten mit statistisch signifikantem und relevantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. b. Effekt und KI: Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, p-Wert: zweiseitigen Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Quadratstest, jeweils stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß der Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region c. kombinierter Endpunkt, umfasst die Ereignisse lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Fernrezidiv, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) sowie Tod aufgrund jeglicher Ursache d. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach anatomischem Stadium gemäß Stadieneinteilung nach AJCC, vorheriger neo-/adjuvanter Chemotherapie und Region e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

Insgesamt sind die vom pU in Modul 4 C vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zu treffen.

I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination

mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patientinnen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko auf Basis der Studie NATALEE einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

I 6 Fragestellung 3: Männer

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab in Übereinstimmung mit dem pU für die Fragestellung 3 (Männer) keine RCT zum direkten Vergleich von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

I 6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Männern mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen für diese Patienten nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

17 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Zusatznutzen nicht belegt
2	postmenopausale Frauen ^{c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Zusatznutzen nicht belegt
3	Männer ^{b, c, d, f}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen) 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist. d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden. f. Gemäß G-BA ist die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom äußerst limitiert. Nach den Leitlinien richten sich die Empfehlungen zur Behandlung von Männern mit Brustkrebs überwiegend nach den Empfehlungen zur Behandlung von Frauen. Dabei werden Aromataseinhibitoren bei Männern nur bei Kontraindikationen empfohlen.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 8 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-075 Ribociclib [unveröffentlicht]. 2019.
3. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome; Adjuvante endokrin-basierte Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen [online]. 2024 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/leitlinien/kommission_mamma/2024/Einzeldateien/AGO_2024D_10_Adjuvante_Endokrine_Therapie.pdf.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer - Version 5. 2024.
5. Loibl S, Andre F, Bachelot T et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2024; 35(2): 159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.
6. Novartis. CLEE011O12301C (NATALEE) - A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (New Adjuvant Trial with ribociclib [LEE011]: NATALEE) - Clinical Study Report Primary endpoint/third interim analysis (Version 1.0). 2023.
7. Novartis. CLEE011O12301C (NATALEE) - A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer: efficacy analysis and safety update. Final iDFS Analysis (21-Jul-2023 data cut-off). 2023.
8. Novartis. CLEE011O12301C (NATALEE) - A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer - End of Ribociclib Analysis Report. 2024.
9. Novartis Pharma. Ribociclib EBC CLEE011O12301C (NATALEE) - AMNOG initial full dossier submission. Subpopulation: post-menopausal female patients. Cut-off date: 21st Jul 2023. 2023.

10. ClinicalTrials.gov. A Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ribociclib With Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients With HR+/HER2- Early Breast Cancer (NATALEE) [online]. 2018 [Zugriff: 27.11.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03701334>.
11. EU Clinical Trials Register. A phase III, multicenter, randomized, open-label trial to evaluate efficacy and safety of ribociclib with endocrine therapy as an adjuvant treatment in patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, early breast cancer (New Adjuvant Trial with Ribociclib [LEE011]: NATALEE) [online]. 2018 [Zugriff: 27.11.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002998-21>.
12. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(12): 1080-1091. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305488>.
13. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol* 2024. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.015>.
14. Novartis Pharma. Kisqali 200 mg Filmtabletten [online]. 11.2024 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Pflieger. Anablock 1 mg Filmtabletten [online]. 07.2021 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Pflieger. Letroblock 2,5 mg Filmtabletten [online]. 11.2020 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. AstraZeneca. Zoladex 3,6 mg [online]. 03.2024. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 - Juni 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-0450LI_S3_Mammakarzinom_2021-07.pdf.
19. Bernhard Wörmann, Stefan Aebi, Marija Balic et al. Mammakarzinom der Frau [online]. 2018 [Zugriff: 13.02.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Breast Cancer [Condition or disease] AND (ribociclib OR LEE-011) [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
ribociclib* OR LEE011 OR LEE-011 OR "LEE 011"

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
ribociclib, LEE011, LEE-011, LEE 011 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Behandlung mit Kisqali® sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

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.

Bei der Anwendung von Kisqali® in Kombination mit einem Aromatasehemmer (AI = Aromatase-Inhibitor), 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.

Das Management schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion auf 200 mg pro Tag oder die Beendigung der Behandlung mit Kisqali® erforderlich machen. Detaillierte Empfehlungen für Dosisanpassungen existieren für eine Neutropenie, eine Erhöhung von ALT- und AST-Werten, eine Verlängerung der QTc-Zeit und andere Toxizitäten.

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.

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.

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 häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.

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.

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 sowie mit Elektrolytabweichungen.

Die Anwendung von Kisqali® zusammen mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern, und/oder starken CYP3A4 Inhibitoren sollte vermieden werden.

Eine toxische epidermale Nekrolyse 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) ...	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.18
II 2.2 Verbrauch.....	II.19
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.19
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.19
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.20
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.21
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Literatur.....	II.27

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe	II.10
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.21

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRCA	Breast Cancer Associated Gene (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CDK	cyclinabhängige Kinase
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosis)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
STROSA	STandardisierte BerichtsROutine für SekundärdatenAnalysen
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Ribociclib gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit einem Aromataseinhibitor angewendet als adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, Humanen-epidermalen-Wachstumsfaktor-rezeptor-2(HER2)-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko.

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 3 Patientengruppen:

- prämenopausale Frauen (Fragestellung 1)
- postmenopausale Frauen (Fragestellung 2)
- Männer (Fragestellung 3)

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist.

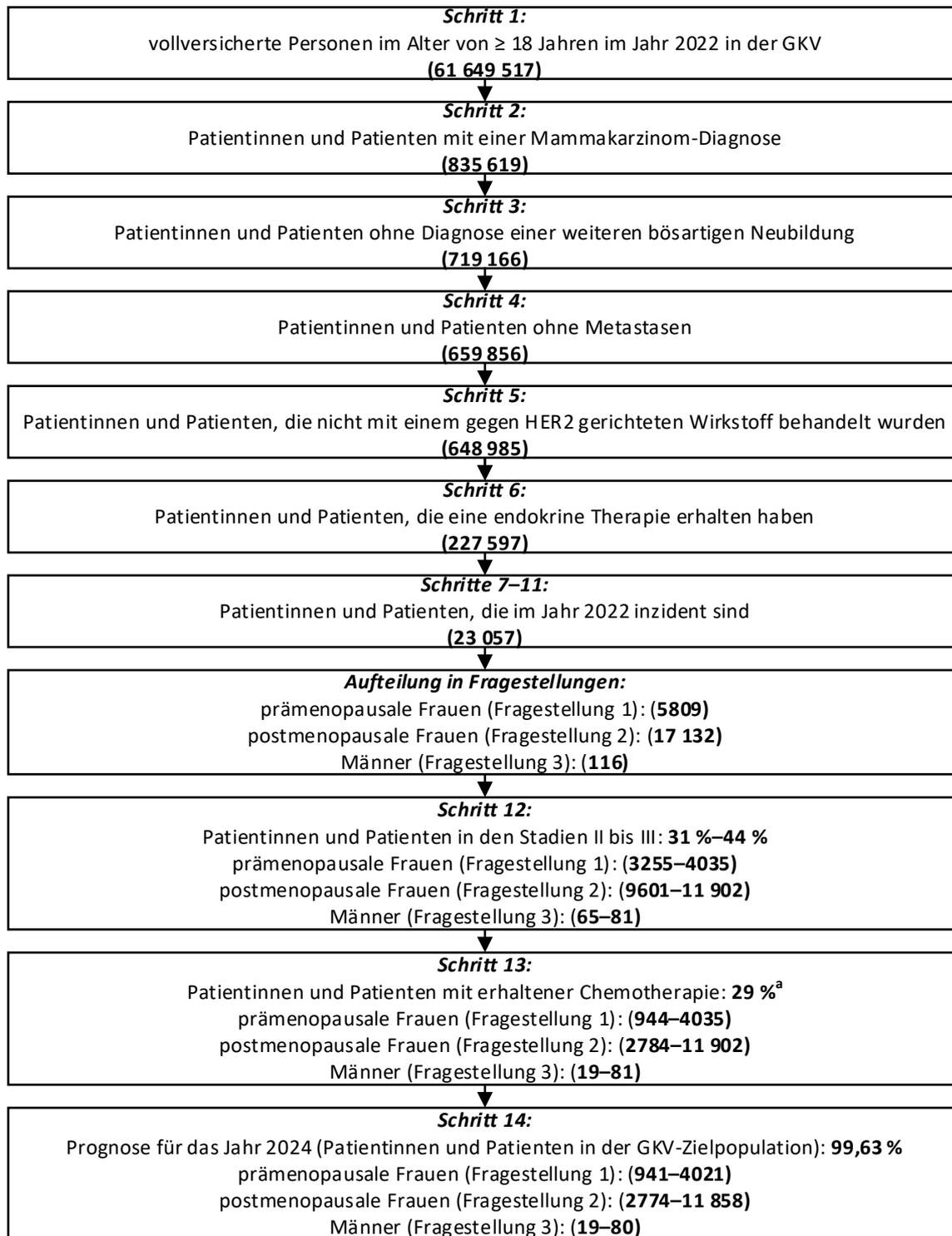
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU begründet den therapeutischen Bedarf an neuen Wirkstoffen zur adjuvanten endokrinen Therapie mit der unverändert hohen Zahl an Sterbefällen aufgrund eines Mammakarzinoms. Um die Heilungschancen der Patientinnen und Patienten zu erhöhen, bestehe ein Bedarf an Therapien, die verträglich für die Patientinnen und Patienten sind und die das Rezidivrisiko bei einem frühen Mammakarzinom senken.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Personen für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Übertragung des Anteilswertes nur auf die jeweilige Untergrenze aus Schritt 12

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;

pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis

Die Herleitung der Patientenzahlen basiert überwiegend auf einer vom pU beauftragten Analyse der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) der Gesundheitsforen Leipzig [2]. In der DADB sind Abrechnungsdaten von 16 Krankenkassen für eine Stichprobe von 2 458 016 gesetzlich Versicherten für das Jahr 2022 enthalten. Dem pU zufolge handelt es sich bei der DADB um eine nahezu repräsentative Stichprobe der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland. Der Analysezeitraum wurde von 2021 bis 2022 definiert. Die Ergebnisse der DADB wurden alters- und geschlechtsadjustiert auf die gesetzlich Krankenversicherten hochgerechnet und stratifiziert nach Geschlecht sowie Menopausenstatus bei Frauen (operationalisiert über das Alter) ausgegeben.

Schritt 1: vollversicherte Personen im Alter von ≥ 18 Jahren im Jahr 2022 in der GKV

Zunächst schließt der pU nur diejenigen Personen ein, die im Berichtsjahr 2022 im Alter von ≥ 18 Jahren und vollversichert sind. Hochgerechnet auf die Anzahl der GKV-Versicherten gibt der pU eine Anzahl von 61 649 517 Personen an, die diese Kriterien erfüllen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer Mammakarzinom-Diagnose

In diesem Schritt wurden laut pU die Versicherten identifiziert, die mindestens 1 stationäre Hauptdiagnose oder 1 ambulante Operation oder 2 gesicherte ambulante Diagnosen in 2 Quartalen des Berichtsjahrs mit dem folgenden Code gemäß Internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) aufweisen:

- C50.- (Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma])

Hochgerechnet auf die Anzahl der GKV-Versicherten identifiziert der pU somit eine Anzahl von 835 619 Patientinnen und Patienten.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten ohne Diagnose einer weiteren bösartigen Neubildung

In diesem Schritt schließt der pU seiner Angabe nach diejenigen Patientinnen und Patienten aus, die mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose, 1 ambulante Operation oder 1 gesicherte ambulante Diagnose für eine weitere bösartige Neubildung im selben Berichtsjahr der Mammakarzinom-Diagnose gemäß der nachfolgenden ICD-10-Codes aufweisen:

- C00.- bis C26.-, C30.- bis C34.-, C37 bis C41.-, C43.-, C45.- bis C49.-, C51.- bis C58, C60.- bis C75.-, C80.- bis C86.-, C88.-, C90.- bis C97!

Nach Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose einer weiteren bösartigen Neubildung verbleibt in diesem Schritt noch eine hochgerechnete Anzahl auf die GKV-Versicherten von 719 166 Patientinnen und Patienten.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten ohne Metastasen

Laut pU werden in diesem Schritt Patientinnen und Patienten mit Metastasen identifiziert. Dazu schließt der pU diejenigen aus, die mindestens 1 stationäre Haupt- oder Nebendiagnose, 1 ambulante Operation oder 1 gesicherte ambulante Diagnose im Berichtsjahr der Mammakarzinom-Diagnose gemäß der folgenden ICD-10-Codes aufweisen:

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

Durch den Ausschluss derjenigen Patientinnen und Patienten, die diese Aufgreifkriterien erfüllen, gibt der pU für diesen Schritt eine hochgerechnete Anzahl auf die GKV-Versicherten von 659 856 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, die nicht mit einem gegen HER2 gerichteten Wirkstoff behandelt wurden

Da das vorliegende Anwendungsgebiet [1] nur Patientinnen und Patienten umfasst, die ein HER2-negatives Mammakarzinom haben, schließt der pU nachfolgend jene Patientinnen und Patienten aus, die mit einem gegen HER2 gerichteten Wirkstoff innerhalb des Berichtsjahres der Mammakarzinom-Diagnose behandelt wurden. Diese wurden laut pU über die folgenden

Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Codes¹ sowie Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) identifiziert (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: ATC-Codes und OPS der vom pU berücksichtigten Wirkstoffe

Wirkstoff	ATC-Code	OPS
Lapatinib	L01XE07, L01EH01	-
Neratinib	L01XE45, L01EH02	6-00c.b
Pertuzumab	L01XC13, L01FD02	6-007.9
Pertuzumab/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

ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

Durch den Ausschluss derjenigen, die im Berichtsjahr der Mammakarzinom-Diagnose mit einem gegen HER2 gerichteten Wirkstoff behandelt wurden, gibt der pU eine hochgerechnete Anzahl auf die GKV-Versicherten von 648 985 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine endokrine Therapie erhalten haben

In diesem Schritt schränkt der pU auf diejenigen Patientinnen und Patienten ein, die im Berichtsjahr eine endokrine Therapie erhalten haben. Diese greift er über die folgenden Wirkstoffe und zugehörigen ATC-Codes auf:

- Tamoxifen, L02BA01
- Fulvestrant, L02BA03
- Anastrozol, L02BG03
- Letrozol, L02BG04
- Exemestan, L02BG06
- Leuprorelin, L02AE02
- Goserelin, L02AE03
- Triptorelin, L02AE04

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage dienten die Versionen der Jahre 2022 und 2023 [3,4].

Unter Berücksichtigung dieses Aufgreifkriteriums gibt der pU für diesen Schritt hochgerechnet auf die GKV-Versicherten eine Anzahl von 227 597 Patientinnen und Patienten an.

Schritte 7 bis 11: Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 inzident sind

Der pU gibt an, ausgehend von den prävalenten Patientinnen und Patienten, die er in den Schritten 2 bis 6 ermittelt hat, nun die inzidenten Patientinnen und Patienten zu ermitteln. Hierfür geht er methodisch nahezu analog zu den vorherigen Schritten vor:

- Schritt 7: Einschluss der Personen, die im Jahr 2021 im Alter von ≥ 17 Jahren und vollversichert sind (Grundpopulation)
- Schritt 8: Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 stationären Haupt- oder Nebendiagnose, 1 ambulanten Operation oder 1 gesicherten ambulanten Diagnose des Mammakarzinoms im Jahr 2021 (ICD-10-Code C50.-)
- Schritt 9: Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 stationären Haupt- oder Nebendiagnose, 1 ambulanten Operation oder 1 gesicherten ambulanten Diagnose einer weiteren Krebserkrankung im Jahr 2021 (ICD-10-Codes: siehe Schritt 3)
- Schritt 10: Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 stationären Haupt- oder Nebendiagnose, 1 ambulanten Operation oder 1 gesicherten ambulanten Diagnose für Metastasen im Jahr 2021 (ICD-10-Codes: siehe Schritt 4)
- Schritt 11: Ausschluss der Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2021 mit einem gegen HER2 gerichteten Wirkstoff behandelt wurden (ATC-Codes und OPS: siehe Schritt 5)

Basierend auf den Ein- bzw. Ausschlusskriterien der Schritte 7 bis 11 gibt der pU eine hochgerechnete Inzidenz für das Jahr 2022 von 23 057 GKV-Versicherten an. Anschließend unterteilt er die Population in die 3 Patientengruppen gemäß den vom G-BA benannten Fragestellungen (siehe Abschnitt II 1.1):

- 5809 prämenopausale Frauen (Fragestellung 1)
- 17 132 postmenopausale Frauen (Fragestellung 2)
- 116 Männer (Fragestellung 3)

Den Menopausenstatus bei Frauen definiert der pU anhand einer Altersgrenze: prämenopausale Frauen (einschließlich perimenopausale Frauen) im Alter von 18 bis 54 Jahren sowie postmenopausale Frauen ab einem Alter von 55 Jahren.

Schritte 12 und 13: Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko

In den Schritten 12 und 13 grenzt der pU die Patientenpopulation auf diejenigen mit einem hohen Rezidivrisiko ein. Diese definiert er als Patientinnen und Patienten mit einem Stadium

II oder III gemäß Union for International Cancer Control (UICC), bei welchen zusätzlich eine Chemotherapie erfolgt ist.

Schritt 12: Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis III

Neben den bereits ausgeschlossenen Patientinnen und Patienten, die Metastasen aufweisen, schließt der pU nun diejenigen aus, die dem Stadium I zuzuordnen sind. Hierfür zieht er die Publikation Krebs in Deutschland 2019/2020 [5] des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) heran. Dem Bericht entnimmt er die Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose eines Mammakarzinoms bei Frauen. Für den Anteil des Stadiums I an allen Erstdiagnosen der UICC-Stadien I bis III ermittelt der pU eine Spanne von 31 % bis 44 %. Die untere Grenze ermittelt der pU auf Basis der Auswertung zu den UICC-Stadien bei Erstdiagnose inklusive der unbekanntenen Fälle sowie der Fälle, die nur durch eine Todesbescheinigung vorliegen. Die obere Grenze berechnet der pU auf Basis der Auswertung, die nur Fälle beinhaltet, zu denen Stadienangaben vorliegen. Abschließend überträgt der pU den jeweiligen Umkehrschluss der unteren und oberen Grenze auf die Patientenzahlen der einzelnen Fragestellungen und ermittelt so folgende Patientenzahlen je Fragestellung:

- 3255 bis 4035 prämenopausale Frauen (Fragestellung 1)
- 9601 bis 11 902 postmenopausale Frauen (Fragestellung 2)
- 65 bis 81 Männer (Fragestellung 3)

Schritt 13: Patientinnen und Patienten mit erhaltener Chemotherapie

Im weiteren Vorgehen zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko ermittelt der pU einen Anteilswert für diejenigen, die eine Chemotherapie erhalten haben. Dazu entnimmt er der DADB [2], dass über die Jahre 2014 bis 2021 hinweg im Mittel 29 % der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie innerhalb eines Jahres ab Indexdiagnose eines Mammakarzinoms erhalten haben. Da dieser Anteilswert auch Patientinnen und Patienten im Stadium I umfasst, geht der pU davon aus, dass der Anteilswert zu niedrig ist. Aus diesem Grund überträgt er den Anteilswert ausschließlich auf die jeweilige untere Grenze der Patientenzahlen der einzelnen Fragestellungen aus Schritt 12 und ermittelt so die folgenden Patientenzahlen je Fragestellung:

- 944 bis 4035 prämenopausale Frauen (Fragestellung 1)
- 2784 bis 11 902 postmenopausale Frauen (Fragestellung 2)
- 19 bis 81 Männer (Fragestellung 3)

Schritt 14: Prognose für das Jahr 2024 (Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation)

In dem letzten Schritt wendet der pU einen Faktor auf die Patientenzahlen der jeweiligen Fragestellung aus Schritt 13 an, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2024 zu schätzen. Diesen ermittelt er auf Basis des deutschen Bevölkerungsstandes mit Stichtag 31.12.2022 [6] sowie des vorausberechneten Bevölkerungsstandes zum 31.12.2024 auf Basis der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante G1-L3-W1 (Auswirkungen einer niedrigen Geburtenhäufigkeit bei einer hohen Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo) [7]. Der pU ermittelt so einen Faktor von 99,63 %. Übertragen auf die Patientenzahlen des vorherigen Schrittes ermittelt der pU so eine Anzahl von

- 941 bis 4021 prämenopausalen Frauen (Fragestellung 1),
- 2774 bis 11 858 postmenopausalen Frauen (Fragestellung 2) und
- 19 bis 80 Männern (Fragestellung 3)

in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch mehrere überschätzende sowie unterschätzende Faktoren vor, weswegen die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation je Fragestellung insgesamt unsicher ist. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten ohne Diagnose einer weiteren bösartigen Neubildung

Der pU schließt Patientinnen und Patienten aus, die eine Diagnose einer jeglichen weiteren bösartigen Neubildung aufweisen. Dem Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation [1] ist jedoch nicht zu entnehmen, dass der Einsatz von Ribociclib für diejenigen Patientinnen und Patienten ausgeschlossen ist, bei denen, zusätzlich zum Mammakarzinom, noch eine weitere bösartige Neubildung vorliegt. Vor diesem Hintergrund ist die Eingrenzung in Schritt 3 nicht vorzunehmen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten ohne Metastasen

Vor dem Hintergrund der Operationalisierung des hohen Rezidivrisikos durch den pU (UICC-Stadien II und III sowie Erhalt einer Chemotherapie) schließt der pU die Patientinnen und Patienten mit Metastasen aus. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die Auswahl der hierfür verwendeten ICD-10-Codes mit Unsicherheit behaftet ist: So ist bei dem ICD-10-Code C76.-

(Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen) nicht davon auszugehen, dass dieser (ausschließlich) für die Codierung einer metastasierten Krebserkrankung verwendet wird, sondern auch bei Krebserkrankungen jeglicher Art ohne die Bildung von Metastasen verwendet werden könnte.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten, die eine endokrine Therapie erhalten haben

Es ist darauf hinzuweisen, dass der Wirkstoff Olaparib [8] u. a. auch für Patientinnen und Patienten mit einem HER2-negativen Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko als adjuvante Behandlung als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie zugelassen ist. Zwar ist einer vom pU mitgelieferten Tabelle mit Ergebnissen der DADB [2] der Wirkstoff Olaparib zu entnehmen. Aus der Beschreibung des Vorgehens des pU wird jedoch nicht ersichtlich, ob der Wirkstoff Olaparib in diesem Schritt vom pU berücksichtigt wurde oder nicht. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten BerichtsRoutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) [9] empfohlen.

Zu den Schritten 7 bis 11: Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 inzident sind

Da der pU für die Ermittlung der inzidenten Patientinnen und Patienten methodisch weitgehend analog zu den vorherigen Schritten vorgeht, sind für die Schritte 9 bis 11 dieselben Bewertungsaspekte zu berücksichtigen, die für die Schritte 3 bis 5 bereits adressiert wurden.

Im Anschluss an die Schritte 7 bis 11 nimmt der pU eine Unterteilung in die 3 Fragestellungen (prämenopausale Frauen, postmenopausale Frauen und Männer) vor. Hierbei definiert er den Menopausenstatus bei Frauen ausschließlich anhand einer von ihm festgesetzten Altersgrenze. Diese Operationalisierung ist mit Unsicherheit behaftet, da der Zeitpunkt des Eintritts in die Menopause patientenindividuell unterschiedlich ist.

Zu Schritt 12: Patientinnen und Patienten in den Stadien II bis III

Die Auswertungen [5], auf Basis derer der pU die Spanne ermittelt, beinhalten Daten zur UICC-Stadienverteilung des Mammakarzinoms zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Frauen. Hierbei wird jedoch nicht nach dem Rezeptorstatus differenziert. Darüber hinaus sind den Auswertungen keine Angaben zur UICC-Stadienverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei Männern zu entnehmen, wobei der pU davon ausgeht, dass die Verteilung der Stadien auf Männer übertragbar sei. Eine Übertragbarkeit der Anteilswerte auf die Populationen aus dem vorherigen Schritt ist jedoch aus den genannten Gründen mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 13: Patientinnen und Patienten mit erhaltener Chemotherapie

Der pU ermittelt den Anteilswert für die Patientinnen und Patienten mit erhaltener Chemotherapie anhand einer von ihm mitgelieferten Tabelle mit Ergebnissen der DADB [2]. Dieser Tabelle sind diverse zytostatische Wirkstoffe (inkl. zugehörige ATC-Codes und OPS) zu

entnehmen. Diese unterscheiden sich hinsichtlich der Wirkstoffe im adjuvanten / neoadjuvanten Setting, im metastasierten Setting, einer Mischgruppe ([neo]adjuvantes und metastasiertes Setting) sowie unspezifischen Chemotherapeutika. Dabei bleibt unklar, welche der Wirkstoffe – sowie in welchem Setting – bei der Ermittlung des Anteilswertes berücksichtigt wurden.

Es kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die vom pU herangezogenen Wirkstoffe vollständig sind. Auch ist unklar, inwieweit der Anteilswert auf Patientinnen und Patienten mit HR-positivem und HER2-negativem Rezeptorstatus übertragbar ist.

Weitere Bewertungsaspekte

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst ausschließlich Patientinnen und Patienten in einer adjuvanten Therapiesituation (siehe Abschnitt II 1.1). Es ist unklar, inwieweit durch das Vorgehen des pU auf Patientinnen und Patienten in dieser Therapiesituation eingeschränkt wurde.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es liegt kein bisheriges Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet vor. Jedoch können Patientenzahlen zu einem vorangegangenen Bewertungsverfahren zum Wirkstoff Abemaciclib aus dem Jahr 2022 [10] berücksichtigt werden. Darin wurde – abweichend vom vorliegenden Anwendungsgebiet – auf Patientinnen und Patienten mit einem nodal-positiven Mammakarzinom eingeschränkt. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die Patientenzahl je Fragestellung für Abemaciclib niedriger liegt als die Patientenzahl je Fragestellung für Ribociclib. Die im Verfahren zu Abemaciclib vorgelegten Patientenzahlen je Fragestellung wurden damals aufgrund diverser Faktoren insgesamt als unsicher bewertet [10].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht prognostiziert auf Basis der Ergebnisse der Datenbank des ZfKD die 5-Jahres-Prävalenzraten bzw. Inzidenzraten (jeweils rohe Raten pro 100 000 Personen) des Mammakarzinoms für die Jahre 2025 bis 2029. Hierbei gibt er an, dass davon auszugehen sei, dass die Prävalenzrate sowie die Inzidenzrate in den kommenden Jahren auf einem stabilen Niveau bleiben. Für das Jahr 2029 geht er von einer 1-Jahres-Inzidenz von 74 628 Frauen sowie

700 Männern aus. Als 5-Jahres-Prävalenz gibt er für das Jahr 2029 eine Anzahl von 308 810 Frauen und 2840 Männern an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor zur adjuvanten Behandlung	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko, davon	-	-
	prämenopausale Frauen (Fragestellung 1)	941–4021 ^a	Die Angaben sind aus den folgenden Gründen mit Unsicherheit behaftet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unsicherheiten bezüglich der verwendeten Aufgreifkriterien ▪ unklare Übertragbarkeiten von Anteilswerten auf die Populationen der Fragestellungen
	postmenopausale Frauen (Fragestellung 2)	2774–11 858 ^a	
	Männer (Fragestellung 3)	19–80 ^a	
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- prämenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung (Fragestellung 1)
 - Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder
 - Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs) oder
 - Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen[BRCA]1/2-Mutationen)
- postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung (Fragestellung 2)
 - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder
 - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder
 - Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)
- Männer mit einem HR-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung (Fragestellung 3)
 - Tamoxifen oder
 - Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs) oder
 - Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)

Gemäß den Angaben des G-BA soll als eine weitere Therapie bei postmenopausalen Frauen (Fragestellung 2) mit einem HR-positiven Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.

Gemäß der Fachinformation von Ribociclib [1] sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Agonisten kombiniert werden.

Für Aromataseinhibitoren macht der pU Kostenangaben zu den Wirkstoffen Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Für GnRH-Analoga macht der pU Angaben zu Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin.

Der pU liefert keine Kostenangaben zu den Therapien Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie (Fragestellungen 1 und 3) und Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (Fragestellungen 1, 2 und 3). Der pU macht zudem keine Kostenangaben für eine weitere adjuvante Bisphosphonat-Therapie für postmenopausale Frauen (Fragestellung 2).

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,11-17].

Der pU nimmt rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer an. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass für die folgenden Wirkstoffe auf die empfohlene Behandlungsdauer gemäß Fachinformationen zu achten ist:

- Ribociclib [1] sollte bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unverträglichen Toxizität eingenommen werden.
- Für Anastrozol [13] beträgt die empfohlene Behandlungsdauer ggf. inklusive voriger endokriner Behandlung 5 Jahre.
- Für Letrozol [14] sollte die Behandlung über 5 Jahre oder je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt, bis zum Tumorrezidiv fortgeführt werden.
- Für Exemestan [15] sollte die Behandlung bis zum Abschluss der 5-jährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden.
- Für Tamoxifen [17] bleibt die optimale Dauer der Therapie zu untersuchen, wobei in der adjuvanten Behandlung des frühen HR-positiven Mammakarzinoms die empfohlene Behandlungsdauer zurzeit mindestens 5 Jahre beträgt.
- Für die adjuvante Behandlung mit Triptorelin [12] in Kombination mit von Aromataseinhibitoren abweichenden Hormontherapien beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bis zu 5 Jahre.

Für Goserelin [11] und Leuprorelin [16] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Für sie wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,11-17].

Für Ribociclib veranschlagt der pU eine Dosierung von 200 mg je Behandlungstag als untere Grenze und eine Dosierung von 400 mg je Behandlungstag als obere Grenze. Für die untere Grenze ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Fachinformation [1] eine Dosisreduktion auf 200 mg pro Behandlungstag lediglich eine Option für das Management schwerer oder nicht tolerierbarer Nebenwirkungen darstellt. Die empfohlene Dosis gemäß Fachinformation beträgt 1-mal täglich 400 mg [1] (obere Grenze des pU).

Der pU berechnet jeglichen Verbrauch ohne Verwurf. Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Goserelin [11] und Leuprorelin [16] – die gemäß der Fachinformationen [1,12-15,17] unterschiedliche Empfehlungen bzw. Angaben zur begrenzten Behandlungsdauer liefern (siehe Abschnitt II 2.1), ist darauf hinzuweisen, dass am Ende der jeweiligen empfohlenen Behandlungsdauer Verwurf entstehen kann. Die Angaben des pU zum Verbrauch (bezogen auf rechnerisch 1 Jahr) können im letzten Behandlungsjahr demnach abweichen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ribociclib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.11.2024 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für Ribociclib in der Wirkstärke 400 mg zieht der pU die Packungsgröße 3-mal 42 Stück heran. Die Packungsgröße 3-mal 63 Stück stellt zwar eine wirtschaftlichere Option dar, jedoch sind gemäß Gebrauchsinformation von Ribociclib [18] Packungen mit 42 Stück für Patientinnen und Patienten vorgesehen, die eine tägliche Ribociclib-Dosis von 400 mg (1-mal täglich 2 Tabletten) einnehmen.

Für Letrozol steht eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße (120 Stück) zur Verfügung als die vom pU veranschlagte Packungsgröße (100 Stück).

Für Tamoxifen in der Wirkstärke 40 mg veranschlagt der pU einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht. Dadurch entstehen etwas höhere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist gemäß den Fachinformationen [1,11-17] nachvollziehbar, da diese Leistungen aufgrund der Formulierung

(„sollten“ statt z. B. „müssen“) in den Fachinformationen als nicht zwingend erforderlich angesehen werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Ribociclib + Aromataseinhibitor + GnRH-Analogon Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 31 642,93 € bis 33 191,14 € bzw. für Ribociclib + Aromataseinhibitor Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 29 791,47 € bis 30 564,88 €. Die Angaben beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, die plausibel sind.

Die untere Grenze der Jahrestherapiekosten für Ribociclib basiert auf einer Dosierung von 400 mg pro Behandlungstag und die obere Grenze auf einer Dosierung von 200 mg pro Behandlungstag. Es ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU dargestellten Arzneimittelkosten basierend auf einer Dosierung von 200 mg je Behandlungstag gemäß Fachinformation [1] den Fall einer Dosisreduktion abbilden. Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass die Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen können (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Dies ist nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer (mit Ausnahme von Goserelin und Leuprorelin) im letzten Behandlungsjahr abweichen können (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Tamoxifen sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze unterschätzt, da der pU nicht berücksichtigt, dass ein Solitärstatus für Tamoxifen (40 mg) besteht (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Letrozol sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel, obwohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung steht (siehe Abschnitt II 2.3).

Für Anastrozol, Exemestan, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Ribociclib + Aromataseinhibitor + GnRH-Analogen ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung	31 642,93 ^d – 33 191,14 ^e	0	0	31 642,93 ^d – 33 191,14 ^e	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. Es ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU dargestellte obere Grenze der Jahrestherapiekosten basierend auf einer Dosierung von 200 mg Ribociclib je Behandlungstag gemäß Fachinformation [1] den Fall der Dosisreduktion abbildet. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Ribociclib + Aromataseinhibitor ^c		29 791,47 ^f – 30 564,88 ^g	0	0	29 791,47 ^f – 30 564,88 ^g	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Tamoxifen	prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung (Fragestellung 1)	71,50–111,62	0	0	71,50–111,62	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze unterschätzt. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion						
Goserelin		+ 2581,76 bzw.	+ 0	+ 0	+ 2581,76 bzw.	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Leuprorelin		+ 1851,46 bzw.	+ 0	+ 0	+ 1851,46 bzw.	
Triptorelin		+ 2626,26	+ 0	+ 0	+ 2626,26	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ^h	keine Angabe					-
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie ⁱ						

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
ein Aromataseinhibitor allein	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko; adjuvante Behandlung ^j (Fragestellung 2)					
Anastrozol		133,53 bzw.	0	0	133,53 bzw.	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Letrozol		175,71	0	0	175,71	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind		71,50–111,62	0	0	71,50–111,62	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze unterschätzt. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
ein Aromataseinhibitor in Sequenz nach Tamoxifen	siehe oben					
Anastrozol		133,53	0	0	133,53	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
+ Tamoxifen		+ 71,50–111,62 bzw.	+ 0	+ 0	+ 71,50–111,62 bzw.	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze unterschätzt. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Exemestan		424,64	0	0	424,64	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
+ Tamoxifen		+ 71,50–111,62	+ 0	+ 0	+ 71,50–111,62	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze unterschätzt. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Tamoxifen	Männer mit HR-positivem, HER2-negativem frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko;	71,50–111,62	0	0	71,50–111,62	Die angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der unteren Grenze plausibel und in der oberen Grenze unterschätzt. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ^h	adjuvante Behandlung (Fragestellung 3)	keine Angabe				-
Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie ⁱ						
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß Fachinformation [1] sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen und bei Männern der Aromataseinhibitor mit einem GnRH-Analogon kombiniert werden. Der pU berücksichtigt die GnRH-Analoga Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin. Für die Aromataseinhibitoren berücksichtigt er die Wirkstoffe Anastrozol, Letrozol und Exemestan.</p> <p>c. Für die Aromataseinhibitoren berücksichtigt der pU die Wirkstoffe Anastrozol, Letrozol und Exemestan.</p> <p>d. bezieht sich auf Ribociclib mit einer Dosierung von 400 mg je Behandlungstag in Kombination mit Anastrozol und Leuprorelin</p> <p>e. bezieht sich auf Ribociclib mit einer Dosierung von 200 mg je Behandlungstag in Kombination mit Exemestan und Triptorelin</p> <p>f. bezieht sich auf Ribociclib mit einer Dosierung von 400 mg je Behandlungstag in Kombination mit Anastrozol</p> <p>g. bezieht sich auf Ribociclib mit einer Dosierung von 200 mg je Behandlungstag in Kombination mit Exemestan</p> <p>h. nur für Patientinnen bzw. Patienten mit nodal-positivem Brustkrebs</p> <p>i. nur für Patientinnen bzw. Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen</p> <p>j. Gemäß G-BA soll dieser Patientengruppe als eine weitere Therapie eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden. Der pU macht hierzu keine Kostenangaben.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sich Kombinationstherapien, insbesondere mit Cyclinabhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren, als relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet etablieren werden. Zudem ist laut pU davon auszugehen, dass nahezu alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zumindest für eine Therapie in Erwägung gezogen werden, zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht abgeschätzt werden kann, wie sich die Versorgungsanteile für Ribociclib in Zukunft entwickeln werden. Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kisqali 200 mg Filmtabletten (Stand: 11/2024). 2024.
2. Gesundheitsforen Leipzig, Novartis Pharma. Methoden und Ergebnisse der Analyse von Sekundärdaten zur Herleitung der Zielpopulation von Ribociclib. 2024.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 27.02.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2022.pdf?__blob=publicationFile.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 27.02.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2023.pdf?__blob=publicationFile.
5. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Ergebnis 12411-0001 (G1L3W1) Stand: 31.12.2022 [online]. [Zugriff: 24.05.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online>.
7. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Ergebnis 12421-0001 (G1L3W1) für das Jahr 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 24.05.2024]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online>.
8. AstraZeneca. Lynparza 100 mg Filmtabletten, Lynparza 150 mg Filmtabletten [online]. 08.2024 [Zugriff: 24.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA); ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108647>.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-51_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
11. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 3,6 mg Implantat (Stand: 03/2024). 2024.
12. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 3,75 mg (Stand: 03/2023). 2023.
13. Juvise Pharmaceuticals. Fachinformation Arimidex 1 mg Filmtabletten (Stand: 03/2021). 2021.
14. Novartis Pharma. Fachinformation Femara 2,5 mg Filmtabletten (Stand: 10/2024). 2024.
15. Pfizer Pharma. Fachinformation Aromasin 25 mg überzogene Tablette (Stand: 11/2023). 2023.
16. Takeda. Fachinformation Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel (Stand: 09/2024). 2024.
17. Hexal. Tamoxifen Hexal; Fachinformation; 10mg, 20mg, 30mg, 40mg Filmtabletten [online]. 08.2023 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://www.hexal.de/produkte/>.
18. Novartis Pharma. Gebrauchsinformation Ribociclib 200mg Filmtabletten; Information für Patienten; Stand 12/2024 [online]. 2024 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://www.novartis.com/de-de/products-list>.