



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf:
(Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit
Aromatasehemmer))

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT 04.10.2023 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

Die Angaben zu **Abemaciclib** in der Fassung des Beschlusses vom 2. Mai 2019 (BAnz AT 29.07.2019 B2) bleiben unter Aufhebung der Befristung für die Patientengruppe a1 nach Maßgabe der folgenden Änderungen Bestandteil der Arzneimittel-Richtlinie:

1. Die Angaben unter Abemaciclib zu Datum und Inkrafttreten der Beschlüsse werden wie folgt gefasst:

„Beschluss vom: 2. Mai 2019
In Kraft getreten am: 2. Mai 2019
BAnzAT 29.07.2019 B2

Beschluss vom: 15. Juni 2023
In Kraft getreten am: 15. Juni 2023
BAnz AT TT.MM JJJJ Bx“

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. September 2018):

Verzenio ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

Verzenio ist angezeigt zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie.

2. Die Feststellungen unter „1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Patientenpopulation „a1“ werden wie folgt gefasst:

„a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Anastrozol
oder
- Letrozol
oder
- Fulvestrant
oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
oder
- Exemestan (nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung)
oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant
oder

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant
oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↓↓	Nachteile, insbesondere in den Endpunkten Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile bei den schwerwiegenden UE, bei den schweren UE, bei den Therapieabbrüchen aufgrund von UE und im Detail Nachteile bei den spezifischen UE
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren. Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Pflichtlinie/Aktuelle Anträge beachten.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-137), sofern nicht anders indiziert.

Studie MONARCH 3: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie MONARCH plus: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Gesamt: gepoolte Daten der Patientinnen aus der MONARCH 3 und der MONARCH plus-Studie

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmig

Relevante Teilpopulation: postmenopausale Patientinnen mit initialer endokriner Therapie

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
MONARCH 3	328	67,1 [59,3; n. b.] 158 (48,2)	165	54,5 [44,8; 62,6] 97 (58,8)	0,75 [0,58; 0,97] 0,030 AD = + 12,6 Monate
MONARCH plus	207	40,0 [40,0; n. b.] 49 (23,7)	99	n. e. [32,8; n. b.] 26 (26,3)	0,89 [0,55; 1,44] 0,645
Gesamt					0,78 [0,63; 0,98] 0,034

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Progressionsfreies Überleben (PFS)¹					
MONARCH 3	328	29,0 [23,97; 34,06] 204 (62,2)	165	14,8 [11,24; 19,20] 137 (83,0)	0,52 [0,42; 0,65] < 0,001 AD = + 14,2 Monate
MONARCH plus	207	28,3 [23,01; 32,45] 101 (48,8)	99	14,7 [11,21; 18,87] 71 (71,7)	0,48 [0,35; 0,65] < 0,001 AD = + 13,6 Monate
Gesamt					0,507 [0,424; 0,606] < 0,001
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie¹					
MONARCH 3	328	n. e. [59,44; n. e.] 122 (37,2)	165	32,5 [28,60; 37,97] 98 (59,4)	0,52 [0,39; 0,67] < 0,001
MONARCH plus	Endpunkt nicht erhoben				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung)^c					
Fatigue					
MONARCH 3	327	3,7 [2,3; 4,0] 220 (67,3)	161	7,4 [4,7; 13,4] 83 (51,6)	1,50 [1,16; 1,93] 0,001 AD = - 3,7 Monate
MONARCH plus	205	1,9 [1,1; 3,7] 138 (67,3)	99	3,7 [1,9; 11,0] 59 (59,6)	1,19 [0,88; 1,61] 0,278

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt					1,36 [1,12; 1,66] 0,002
Übelkeit und Erbrechen					
MONARCH 3	327	7,4 [4,6; 9,2] 195 (59,6)	161	19,4 [9,2; 32,9] 74 (46,0)	1,51 [1,16; 1,98] 0,002 AD = - 12,0 Monate
MONARCH plus	205	22,6 [7,7; n. b.] 94 (45,9)	99	n. e. [11,4; n. b.] 35 (35,4)	1,25 [0,85; 1,85] 0,280
Gesamt					1,42 [1,14; 1,78] 0,002
Schmerzen					
MONARCH 3	327	11,1 [7,6; 15,8] 172 (52,6)	161	12,8 [7,5; 19,8] 78 (48,4)	1,08 [0,83; 1,41] 0,564
MONARCH plus	205	14,9 [6,5; n. b.] 94 (45,9)	99	9,1 [5,6; n. b.] 46 (46,5)	0,94 [0,66; 1,33] 0,693
Gesamt					1,03 [0,83; 1,27] 0,817
Dyspnoe					
MONARCH 3	327	14,8 [11,5; 29,0] 153 (46,8)	161	37,4 [14,3; 54,4] 60 (37,3)	1,25 [0,92; 1,68] 0,150

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
MONARCH plus	205	13,9 [7,6; n. b.] 96 (46,8)	99	27,8 [12,9; n. b.] 35 (35,4)	1,31 [0,89; 1,93] 0,178
Gesamt					1,27 [1,00; 1,61] 0,048
Schlaflosigkeit					
MONARCH 3	327	9,5 [7,6; 13,3] 170 (52,0)	161	14,9 [9,2; 37,8] 69 (42,9)	1,22 [0,92; 1,61] 0,162
MONARCH plus	205	7,6 [5,8; 23,4] 106 (51,7)	99	11,1 [7,4; n. b.] 43 (43,4)	1,25 [0,87; 1,78] 0,233
Gesamt					1,23 [0,99; 1,53] 0,068
Appetitverlust					
MONARCH 3	327	5,7 [3,8; 9,4] 187 (57,2)	161	30,1 [11,1; 39,4] 64 (39,8)	1,69 [1,27; 2,25] < 0,001 AD = - 24,4 Monate
MONARCH plus	205	5,6 [1,9; 14,9] 113 (55,1)	99	19,7 [10,5; n. b.] 39 (39,4)	1,61 [1,12; 2,31] 0,015 AD = - 14,1 Monate
Gesamt					1,66 [1,33; 2,08] < 0,001

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Verstopfung					
MONARCH 3	327	15,1 [11,5; 25,1] 151 (46,2)	161	13,9 [9,5; 62,7] 69 (42,9)	0,97 [0,73; 1,30] 0,888
MONARCH plus	205	n. e. [30,9; n. b.] 70 (34,1)	99	n. e. [13,8; n. b.] 31 (31,3)	0,96 [0,63; 1,46] 0,839
Gesamt					0,97 [0,77; 1,23] 0,792
Diarrhö					
MONARCH 3	327	2,0 [1,9; 2,1] 240 (73,4)	161	22,1 [13,2; 33,2] 63 (39,1)	3,34 [2,52; 4,42] < 0,001 AD = - 20,1 Monate
MONARCH plus	205	1,0 [0,95; 1,05] 161 (78,5)	99	n. e. 20 (20,2)	7,67 [4,80; 12,27] <0,001
Gesamt					4,16 [3,27; 5,29] < 0,001 ^d
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – erstmalige Verschlechterung)^c					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
MONARCH 3	327	4,0 [3,7; 5,5] 213 (65,1)	161	13,2 [7,4; n. b.] 67 (41,6)	1,95 [1,48; 2,56] < 0,001 AD = - 9,2 Monate
MONARCH plus		nicht erhoben			

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Symptome im Armbereich					
MONARCH 3	327	9,2 [7,2; 11,3] 191 (58,4)	161	9,3 [5,8; 12,9] 84 (52,2)	1,08 [0,84; 1,40] 0,529
MONARCH plus	nicht erhoben				
Symptome im Brustbereich					
MONARCH 3	327	61,9 [39,1; n. b.] 102 (31,2)	161	47,1 [28,5; n. b.] 44 (27,3)	1,03 [0,72; 1,46] 0,883
MONARCH plus	nicht erhoben				
Belastung durch Haarausfall					
MONARCH 3	Keine geeigneten Daten ^e				
MONARCH plus	nicht erhoben				
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (mBPI-SF – erstmalige Verschlechterung)^f					
MONARCH 3	nicht erhoben				
MONARCH plus	205	n. e. [30,5; n. b.] 58 (28,3)	99	n. e. [18,9; n. b.] 32 (32,3)	0,77 [0,50; 1,19] 0,249

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – erstmalige Verschlechterung)^g					
MONARCH 3	327	22,2 [13,0; 33,6] 142 (43,4)	161	30,4 [14,9; n. b.] 56 (34,8)	1,17 [0,86; 1,59] 0,325
MONARCH plus	nicht erhoben				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung^h					
globaler Gesundheitsstatus					
MONARCH 3	327	7,6 [6,5; 11,0] 194 (59,3)	161	14,9 [7,9; 31,7] 74 (46,0)	1,32 [1,01; 1,73] 0,038 AD = - 7,3 Monate
MONARCH plus	205	8,5 [3,8; 16,7] 117 (57,1)	99	9,9 [5,8; 17,3] 51 (51,5)	1,04 [0,75; 1,45] 0,804

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt					1,20 [0,98; 1,48] 0,082
Körperliche Funktion					
MONARCH 3	327	11,4 [9,3; 20,9] 170 (52,0)	161	19,4 [12,0; 43,3] 71 (44,1)	1,23 [0,93; 1,62] 0,140
MONARCH plus	205	10,3 [5,6; 23,8] 108 (52,7)	99	11,6 [5,6; n. b.] 45 (45,5)	1,12 [0,79; 1,58] 0,533
Gesamt					1,18 [0,95; 1,47] 0,127
Rollenfunktion					
MONARCH 3	327	5,6 [4,0; 8,4] 202 (61,8)	161	11,1 [7,4; 16,0] 82 (50,9)	1,26 [0,98; 1,64] 0,072
MONARCH plus	205	11,5 [3,9; 23,6] 105 (51,2)	99	11,8 [5,5; n. b.] 44 (44,4)	1,13 [0,80; 1,61] 0,493
Gesamt					1,22 [0,99; 1,50] 0,065

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
emotionale Funktion					
MONARCH 3	327	24,8 [14,4; 42,6] 137 (41,9)	161	16,9 [11,1; n. b.] 64 (39,8)	0,97 [0,72; 1,30] 0,840
MONARCH plus	205	28,0 [14,1; n. b.] 86 (42,0)	99	20,3 [6,6; n. b.] 43 (43,4)	0,80 [0,56; 1,16] 0,260
Gesamt					0,90 [0,71; 1,13] 0,370
Kognitive Funktion					
MONARCH 3	327	7,4 [5,6; 10,7] 204 (62,4)	161	5,6 [3,7; 9,2] 92 (57,1)	0,93 [0,72; 1,19] 0,612
MONARCH plus	205	3,7 [3,0; 6,5] 125 (61,0)	99	6,4 [3,3; 17,5] 51 (51,5)	1,19 [0,86; 1,65] 0,298
Gesamt					1,02 [0,83; 1,24] 0,885
Soziale Funktion					
MONARCH 3	327	10,4 [5,8; 13,8] 184 (56,3)	161	12,7 [8,3; 27,6] 76 (47,2)	1,18 [0,90; 1,55] 0,220
MONARCH plus	205	5,7 [3,7; 10,3] 116 (56,6)	99	11,8 [4,0; n. b.] 46 (46,5)	1,24 [0,88; 1,74] 0,222

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt					1,20 [0,97; 1,49] 0,086
EORTC QLQ-BR23 – erstmalige Verschlechterung					
Körperbild					
MONARCH 3	327	9,2 [7,4; 13,0] 158 (48,3)	161	60,8 [16,3; n. b.] 57 (35,4)	1,48 [1,09; 2,01] 0,010 AD = - 51,6 Monate
MONARCH plus	nicht erhoben				
Sexuelle Funktion					
MONARCH 3	327	n. e. 74 (22,6)	161	n. e. 22 (13,7)	1,52 [0,94; 2,45] 0,081
MONARCH plus	nicht erhoben				
Sexueller Genuss					
MONARCH 3	Keine geeigneten Daten				
MONARCH plus	nicht erhoben				
Zukunftsperspektive					
MONARCH 3	327	n. e. [47,9; n. b.] 108 (33,0)	161	n. e. [31,1; n. b.] 52 (32,3)	0,92 [0,66; 1,28] 0,672
MONARCH plus	nicht erhoben				

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
MONARCH 3	327	0,2 [0,1; 0,2] 323 (98,8)	161	0,9 [0,5; 1,0] 152 (94,4)	-
MONARCH plus	205	0,2 [0,1; 0,2] 204 (99,5)	99	0,8 [0,4; 1,1] 89 (89,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
MONARCH 3	327	50,3 [38,4; 65,9] 122 (37,3)	161	n. e. 29 (18,0)	1,95 [1,30; 2,93] 0,001
MONARCH plus (Teilpopulation a1)	205	n. e. 56 (27,3)	99	n. e. 11 (11,1)	2,17 [1,13; 4,14] 0,016
Gesamt					2,01 [1,42; 2,83] < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
MONARCH 3	327	7,9 [4,8; 11,1] 224 (68,5)	161	n. e. [32,5; n. b.] 46 (28,6)	3,13 [2,28; 4,30] < 0,001
MONARCH plus	205	7,4 [4,8; 11,1] 141 (68,8)	99	n. e. [22,7; n. b.] 29 (29,3)	2,96 [1,99; 4,42] < 0,001
Gesamt					3,07 [2,39; 3,93] < 0,001

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissenⁱ					
MONARCH 3	327	n. e. [63,0; n. b.] 98 (30,0)	161	n. e. 7 (4,3)	6,06 [2,81; 13,06] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 40 (19,5)	99	n. e. 4 (4,0)	3,42 [1,22; 9,58] 0,013
Gesamt					4,94 [2,67; 9,14] < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, schwere UEsⁱ)					
MONARCH 3	327	n. e. [60,6; n. b.] 89 (27,2)	161	n. e. 2 (1,2)	22,86 [5,63; 92,84] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 64 (31,2)	99	n. e. 8 (8,1)	4,01 [1,92; 8,37] < 0,001
Gesamt					5,84 [3,05; 11,21] < 0,001
Diarrhöe (PT, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. 32 (9,8)	161	n. e. 2 (1,2)	7,85 [1,88; 32,78] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 9 (4,4)	99	n. e. 1 (1,0)	3,73 [0,47; 29,46] 0,181
Gesamt					6,17 [1,90; 19,99] 0,002

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	46,3 [32,4; n. e.] 119 (36,4)	161	n. e. 5 (3,1)	12,97 [5,30; 31,74] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 27 (13,2)	99	n. e. 3 (3,0)	3,73 [1,13; 12,32] 0,020
Gesamt					8,29 [4,05; 16,96] < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. 33 (10,1)	161	n. e. 7 (4,3)	1,91 [0,84; 4,33] 0,114
MONARCH plus	205	n. e. 12 (5,9)	99	n. e. 1 (1,0)	4,42 [0,57; 34,07] 0,119
Gesamt					2,15 [1,00; 4,59] 0,049
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. 42 (12,8)	161	n. e. 5 (3,1)	3,78 [1,49; 9,57] 0,003
MONARCH plus	205	n. e. 28 (13,7)	99	n. e. 1 (1,0)	11,93 [1,62; 87,70] 0,002
Gesamt					4,64 [2,0; 10,77] < 0,001

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Untersuchungen^k (SOC, schwere UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. 47 (14,4)	161	n. e. 8 (5,0)	2,66 [1,25; 5,64] 0,008
MONARCH plus	205	21,5 [13,7; 27,0] 102 (49,8)	99	n. e. 16 (16,2)	3,40 [2,01; 5,76] < 0,001
Gesamt					3,13 [2,04; 4,83] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	0,2 [0,2; 0,3] 297 (90,8)	161	4,2 [3,0; 8,9] 104 (64,6)	3,12 [2,48; 3,94] < 0,001 AD = - 4 Monate
MONARCH plus	205	0,2 [0,2; 0,3] 176 (85,9)	99	16,2 [5,6; n. b.] 48 (48,5)	3,48 [2,52; 4,81] < 0,001 AD = -16 Monate
Gesamt					3,24 [2,68; 3,91] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	6,8 [5,7; 8,8] 182 (55,7)	161	43,3 [23,0; n. b.] 54 (33,5)	2,04 [1,50; 2,76] < 0,001 AD = -36,5 Monate
MONARCH plus	205	n. e. [29,1; n. b.] 71 (34,6)	99	n. e. 18 (18,2)	1,84 [1,09; 3,08] 0,019

Endpunkt	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamt					1,98 [1,53; 2,58] < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. [65,4; n. b.] 71 (21,7)	161	n. e. 9 (5,6)	3,77 [1,88; 7,55] < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 27 (13,2)	99	n. e. 4 (4,0)	3,01 [1,05; 8,61] 0,031
Gesamt					3,52 [1,97; 6,28] < 0,001
<p>a. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b. Gesamtüberleben: Cox-Modell mit Stratifizierungsvariablen vorangegangene endokrine Therapie, Art der Erkrankungen und mit Behandlung als Kovariable; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test (die stratifizierte Analyse war für das Gesamtüberleben präspezifiziert); alle anderen Endpunkte: unstratifiziertes Cox-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; Metaanalyse: Modell mit festem Effekt</p> <p>c. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>d. Berechnung des JQWiG: Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>e. unklarer Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf</p> <p>f. Gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“; eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>h. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>i. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente</p> <p>j. Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A gemeinsame Betrachtung der Ereignisse Neutropenie (PT) und febrile Neutropenie (PT)</p> <p>k. Darunter maßgeblich in der Studie MONARCH 3: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht; in der Studie MONARCH plus: Neutrophilenzahl erniedrig, Leukozytenzahl erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Thrombozytenzahl vermindert, Lymphozytenzahl erniedrigt</p> <p>l. Aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p>					

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; mBPI-SF = modified Brief Pain Inventory-Short Form; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n = Anzahl Patientinnen mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-BR23 = Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

”

3. Die Feststellungen unter „2. Anzahl der Patientinnen bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ zur Patientenpopulation „a1“ werden wie folgt gefasst:

”

- a1) postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

ca. 7 400 bis 34 790 Patientinnen

”

4. Die Feststellungen unter „3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ werden wie folgt gefasst:

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenios (Wirkstoff: Abemaciclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. März 2023):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abemaciclib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.“

5. Unter „4. Therapiekosten“ werden die Feststellungen zu den Jahrestherapiekosten unter Patientengruppe „a1“ wie folgt gefasst:

„Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmer</i>	
Abemaciclib	22 624,26 €
Anastrozol	178,88 €
Letrozol	169,30 €
Exemestan	424,53 €
Gesamt:	
Abemaciclib + Anastrozol	22 803,14 €
Abemaciclib + Letrozol	22 793,56 €
Abemaciclib + Exemestan	23 048,80 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>	
Anastrozol	178,88 €
Letrozol	169,30 €
<i>Antiöstrogene</i>	
Fulvestrant	4 176,64 €
Tamoxifen	71,36 €
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Ribociclib	28 457,82 €
Anastrozol	178,88 €
Letrozol	169,30 €
Gesamt:	
Ribociclib + Anastrozol	28 636,70 €
Ribociclib + Letrozol	28 627,12 €
<i>Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen-Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>	
Palbociclib	28 916,81 €
Anastrozol	178,88 €
Letrozol	169,30 €
Gesamt:	
Palbociclib + Anastrozol	29 095,69 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Palbociclib + Letrozol	29 086,11 €
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Ribociclib	28 457,82 €
Fulvestrant	4 497,92 €
Gesamt:	
Ribociclib + Fulvestrant	32 955,74 €
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Abemaciclib	22 624,26 €
Fulvestrant	4 176,64 €
Gesamt:	
Abemaciclib + Fulvestrant	26 800,90 €
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>	
Palbociclib	28 918,37 €
Fulvestrant	4 497,92 €
Gesamt:	
Palbociclib + Fulvestrant	33 416,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt“

6. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Abemaciclib eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Abemaciclib zur Behandlung des (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie eingesetzt werden können:

a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss bezieht sich auf mehrere Nutzenbewertungsverfahren.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.