

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom,
HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie,
Kombination mit endokriner Therapie)

Vom 20. Oktober 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Abemaciclib (Verzenios) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	18
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	19
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	21
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.4	Therapiekosten	22
3.	Bürokratiekostenermittlung	27
4.	Verfahrensablauf	27

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Abemaciclib (Verzenios) wurde am 01. November 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 01. April 2022 hat Abemaciclib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 26. April 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel §8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Abemaciclib mit dem neuen Anwendungsgebiet (in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die

adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko) eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abemaciclib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Abemaciclib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Abemaciclib (Verzenios) gemäß Fachinformation

Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH= Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.10.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

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

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie:

- Tamoxifen

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Für das vorliegende Anwendungsgebiet sind neben Abemaciclib die Wirkstoffe Tamoxifen, Anastrozol, Exemestan und Letrozol, Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin

Cyclophosphamid, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Fluorouracil, Methotrexat, Paclitaxel und Vincristin zugelassen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für das Hormonrezeptor (HR)-negative Mammakarzinom, das HER2-positive Mammakarzinom und das fortgeschrittene, metastasierte Mammakarzinom.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Strahlentherapie in Betracht.

Die adjuvante Strahlentherapie hat im vorliegenden Anwendungsgebiet einen hohen Stellenwert, insbesondere bei einem hohen Rezidivrisiko. Die adjuvante Strahlentherapie kann sequentiell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten bereits vorab eine Strahlentherapie erhalten haben. Eine adjuvante Strahlentherapie ist daher nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

- zu 3. Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung), in Kraft getreten am 20. März 2019

- Protonentherapie beim Mammakarzinom

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie – Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungen (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind:

- Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannten Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Von dieser Informationsgrundlage ausgehend wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zunächst nach Menopausenstatus differenziert, da sich prä- und postmenopausale Frauen physiologisch sowie pathophysiologisch, u.a. im Krankheitsverlauf und der Symptomlast, unterscheiden. Zudem bestehen in den Leitlinien distinkte Therapieempfehlungen für beide Gruppen.

Zudem wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie - sofern angezeigt - abgeschlossen ist.

Prämenopausale Frauen

In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei prämenopausalen Frauen ist Tamoxifen der Standard. Für eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion geht aus der vorliegenden Evidenz auf Basis von Metaanalysen kein eindeutiger zusätzlicher therapeutischer Nutzen hervor. Allerdings wird in den

Leitlinien eine zusätzliche Ausschaltung der Ovarialfunktion für die Gruppe der Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko empfohlen. Diese Empfehlung erfolgt in den Leitlinien mit geringer Empfehlungsstärke, ist jedoch einhellig. Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet explizit Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko umfasst, wird festgestellt, dass zusätzlich zu Tamoxifen gegebenenfalls eine Ausschaltung der Ovarialfunktion von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Des Weiteren ist der Wirkstoff Triptorelin - ein GnRH-Analogon – in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei prämenopausalen Frauen mit hohem Rezidivrisiko zugelassen. Allerdings hat diese Behandlungsoption eindeutig nicht den Stellenwert wie Tamoxifen. In der deutschen S3-Leitlinie wird Triptorelin in Kombination mit einem Aromataseinhibitor mit einem nur geringen Empfehlungsgrad empfohlen und in anderen Leitlinien gar nicht angeführt. Daher wird diese Behandlungsoption nicht als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Postmenopausale Frauen

In der adjuvanten Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven Brustkrebs bei postmenopausalen Frauen haben Aromataseinhibitoren einen hohen Stellenwert. Für diese Wirkstoffe liegt eine umfangreiche Evidenz auf der Stufe von systematischen Reviews sowie eindeutige Empfehlungen in Leitlinien vor. Eine Zulassung zur Behandlung postmenopausaler Frauen liegt für die beiden nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol vor. Der steroidale Aromataseinhibitor Exemestan ist nur nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung zugelassen und kommt daher nicht zur initialen adjuvanten Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei Intoleranz gegenüber einem Aromataseinhibitor stellt Tamoxifen die empfohlene Alternative für die (weitere) adjuvante Behandlung dar.

Neben der alleinigen Behandlung mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) oder ggf. mit Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, stellt die sequentielle Behandlung mit initial Tamoxifen und anschließend einem Aromataseinhibitor („Switchtherapie“) eine weitere Option dar. Hierfür sind die Aromataseinhibitoren Anastrozol und Exemestan nach 2-3 Jahren initialer adjuvanter Therapie mit Tamoxifen zugelassen. Der Aromataseinhibitor Letrozol ist zugelassen nach vorheriger abgeschlossener Tamoxifenbehandlung nach 5 Jahren („erweiterte adjuvante Therapie“). Diese Option mit Letrozol weist, insbesondere unter Beachtung des Berichts des IQWiG², zudem eine relativ schwache Evidenz zum Nutzen auf und wird zudem in Leitlinien weniger stark empfohlen. Daher ist die sequentielle Behandlung mit Tamoxifen und anschließend Letrozol nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Außerdem ist die umgekehrte sequentielle Behandlung - initial ein Aromataseinhibitor und anschließend Tamoxifen - nicht von der

² Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aromatasehemmer beim Mammakarzinom der Frau; Abschlussbericht; Auftrag A10-03. [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 08.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 437).URL: https://www.iqwig.de/download/A10-03_Abschlussbericht_Aromatasehemmer-beim-Mammakarzinom.pdf

zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, da die Evidenz für diese Option, in Relation zu den anderen Optionen, wenig aussagekräftig ist.

Männer

Das Mammakarzinom des Mannes ist eine sehr seltene Erkrankung; die Inzidenz beträgt ca. 0,5 – 1 % aller diagnostizierten Brustkrebsfälle. Die Evidenz zu Behandlungsoptionen für Männer mit einem Mammakarzinom ist 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. Die Leitlinien empfehlen für Männer primär eine Therapie mit Tamoxifen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib wie folgt bewertet:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E vorgelegt, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird.

In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem, definitiv reseziertem Brustkrebs im frühen Stadium ohne Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko. Die MONARCH-E Studie ist in 2 Kohorten aufgeteilt. In Kohorte 1 wird ein hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre

Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgröße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose). In Kohorte 2 wurde ein hohes Rezidivrisiko primär auf Basis des Proliferationsmarkers Ki-67 bestimmt. Die Definition eines hohen Rezidivrisikos für Kohorte 1 wird für die Nutzenbewertung als adäquat eingeschätzt. Die Kohorte 2 wird für die Nutzenbewertung als nicht relevant erachtet, da die Zulassung ausschließlich auf Basis der Ergebnisse für Kohorte 1 erteilt wurde.

In Kohorte 1 wurden insgesamt 5120 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach vorangegangener Behandlung (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie), menopausalem Status (prämenopausal vs. postmenopausal), Region (Nordamerika und Europa vs. Asien vs. andere) auf den Interventionsarm (N = 2555) und den Vergleichsarm (N = 2565) randomisiert wurden.

In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe. Zur Nutzenbewertung wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten, die während der gesamten Studiendauer eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende endokrine Therapie erhielten, herangezogen. Dies entsprach 1088 prämenopausalen Frauen (553 Patientinnen im Interventionsarm und 535 Patientinnen im Vergleichsarm), 2548 postmenopausalen Frauen (1283 Patientinnen im Interventionsarm und 1265 Patientinnen im Vergleichsarm) und 19 Männern (10 Patienten im Interventionsarm und 9 Patienten im Vergleichsarm).

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH-E wird an 611 Studienzentren in Asien, Australien, Europa, Nordamerika und Südamerika durchgeführt. Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (IDFS, im Folgenden auch als Rezidive bezeichnet). Relevante sekundäre Endpunkte sind, Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, und unerwünschte Ereignisse (UE).

Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung waren 4 Datenschnitte verfügbar:

- 1. Datenschnitt vom 27.09.2019: geplante Interimsanalyse nach 195 invasiv-krankheitsfreien Überlebensereignissen (IDFS-Ereignisse)
- 2. Datenschnitt vom 16.03.2020: geplante Interimsanalyse nach 293 IDFS-Ereignissen
- 3. Datenschnitt vom 08.07.2020: geplante finale IDFS-Analyse nach 390 IDFS-Ereignissen
- 4. Datenschnitt vom 01.04.2021: post hoc von den Zulassungsbehörden geforderte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 4. Datenschnitts vom 01.04.2021 herangezogen, bei dem es sich um eine von den Zulassungsbehörden geforderte Post-hoc-Interimsanalyse zum Gesamtüberleben handelt.

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie MONARCH-E definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 17 Patienten im Interventionsarm und 11 Patienten im Vergleichsarm verstorben.

Morbidität

Rezidive (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben)

Die Erkrankten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- lokales Brustkrebsrezidiv
- regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv
- Fernrezidiv
- kontralateraler invasiver Brustkrebs
- sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- Tod jeglicher Ursache ohne vorangegangenes Rezidiv

Für die vorliegende Bewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben herangezogen.

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein relevanter Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.

Symptomatik (FACIT-Fatigue)

In der Studie MONARCH-E wurde der Endpunkt Fatigue mittels des validierten Erhebungsinstruments FACIT-Fatigue erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor. Dabei ordnete der pharmazeutische Unternehmer Werte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Randomisierung erhoben wurden, konstruierten Zeitpunkten zu. Diese Zeitpunkte wurden als

30-Tage-, 6-Monats- und 12-Monats-Follow-up bezeichnet. Dabei ergibt sich der tatsächliche Beobachtungszeitpunkt pro Patientin durch den individuellen Zeitpunkt des Behandlungsendes zzgl. der jeweiligen Follow-up-Zeit (von 30 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten) und nicht durch den zeitlichen Abstand zu Studienbeginn, sodass keine für alle Patientinnen einheitlichen Auswertungszeitpunkte ab Studienbeginn vorlagen. Diese relativ zum Behandlungsende festgelegten konstruierten Zeitpunkte können sich sowohl innerhalb eines Behandlungsarms wie auch zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, die erforderliche Gleichheit der Auswertungszeitpunkte zwischen den Armen war damit nicht mehr gegeben. Darüber hinaus waren im Dossier keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen verfügbar, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vorgelegt, bei denen die Follow-up-Beobachtungen für Patientinnen mit vorzeitigem Therapieabbruch einer Visite zugeordnet wurden, wenn sie in einem entsprechenden, nicht genannten Zeitfenster gemäß des Auftretens nach Randomisierung zugeordnet werden konnten. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass die in den Ergebnistabellen angegebenen Anzahlen von Patientinnen mit Werten zu Baseline der Anzahl der Patientinnen entspricht, die insgesamt Daten zu den MMRM-Analysen beitrugen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-E mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt Gesundheitszustand – wie oben für den Endpunkt Symptomatik (FACIT-Fatigue) dargelegt – MMRM-Analysen zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor, welche auf konstruierten Auswertungszeitpunkten basierten, und machte keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen mit Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patientinnen mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite vorgelegt. Er gab zudem an, dass die in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl an Patientinnen mit Werten zu Baseline der Gesamtzahl an Patientinnen entspricht, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich Symptomatik liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor.

Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie unter anderem anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-B³ erfasst. Der FACT-B-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerkrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G⁴) sowie einer brustkrebspezifischen Subskala (BCS⁵) zusammen. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-B Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Der FACT-G-Fragebogen wird daher nur ergänzend dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mittels des FACT-B-Fragebogens, – wie oben für den Endpunkt Symptomatik (FACIT-Fatigue) dargelegt – MMRM-Analysen zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor, welche auf konstruierten Auswertungszeitpunkten basierten, und machte keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen mit Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patientinnen mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite vorgelegt. Er gab zudem an, dass die in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl an Patientinnen mit Werten zu Baseline der Gesamtzahl an Patientinnen entspricht, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von –0,2 bis 0,2. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Zusammenfassend zeigt sich in der Kategorie Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie MONARCH-E trat im Interventionsarm bei 98,2 % und im Vergleichsarm bei 86,9 % der prämenopausalen Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

³ Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast

⁴ Functional Assessment of Cancer Therapy – General

⁵ Breast Cancer Subscale

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber alleiniger endokriner Therapie.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Diarrhö (schwere UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und hepatische Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei prämenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegen lediglich geringe Ereigniszahlen beim Endpunkt Gesamtüberleben vor.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, statistisch signifikant weniger Rezidive für Patientinnen, welche mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie behandelt wurden. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein besonders relevantes Therapieziel dar.

Hinsichtlich der Symptomatik zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor.

In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte

Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und im Detail auch bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem relevanten Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung zu dem Ergebnis, dass der Vorteil bei den Rezidiven gegenüber den Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt und insgesamt eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt. Für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie wird im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko somit ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie MONARCH-E handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen als hoch eingestuft, da ein bedeutsamer Anteil (14,3 %) der prämenopausalen Patientinnen wurde nicht in die Analysen eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat.

Zudem ist die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.

Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Mortalität

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie MONARCH-E definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts waren 54 Patienten im Interventionsarm und 58 Patienten im Vergleichsarm verstorben.

Morbidität

Rezidive

Die Erkrankten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt: adjuvante Therapie nach vollständiger Resektion der Primärtumore und ggf. befallener Lymphknoten. Verbleibende Tumorzellen können im weiteren Verlauf ein Rezidiv verursachen. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Das Auftreten eines Rezidivs ist patientenrelevant.

Der kombinierte Endpunkt Rezidive umfasst folgende Einzelkomponenten:

- lokales Brustkrebsrezidiv
- regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv
- Fernrezidiv
- kontralateraler invasiver Brustkrebs
- sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)
- Tod jeglicher Ursache ohne vorangegangenes Rezidiv

Für die vorliegende Bewertung werden für den Endpunkt Rezidive die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (Rezidivrate) und als krankheitsfreies Überleben herangezogen.

Für den Endpunkt Rezidive zeigt sich sowohl für die Endpunktkomponente Rezidivrate als auch für die Endpunktkomponente krankheitsfreies Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

In der Betrachtung beider Endpunktkomponenten wird insgesamt ein Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie festgestellt.

Symptomatik (FACIT-Fatigue)

In der Studie MONARCH-E wurde der Endpunkt Fatigue mittels des validierten Erhebungsinstruments FACIT-Fatigue erhoben.

Im Dossier legte der pharmazeutische Unternehmer Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor. Dabei ordnete der pharmazeutische Unternehmer Werte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Randomisierung erhoben wurden, konstruierten Zeitpunkten zu. Diese Zeitpunkte wurden als 30-Tage-, 6-Monats- und 12-Monats-Follow-up bezeichnet. Dabei ergibt sich der tatsächliche Beobachtungszeitpunkt pro Patientin durch den individuellen Zeitpunkt des Behandlungsendes zzgl. der jeweiligen Follow-up-Zeit (von 30 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten) und nicht durch den zeitlichen Abstand zu Studienbeginn, sodass keine für alle Patientinnen einheitlichen Auswertungszeitpunkte ab Studienbeginn vorlagen. Diese relativ zum Behandlungsende festgelegten konstruierten Zeitpunkte können sich sowohl innerhalb eines Behandlungsarms wie auch zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, die erforderliche Gleichheit der Auswertungszeitpunkte zwischen den Armen war damit nicht mehr gegeben. Darüber hinaus waren im Dossier keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen verfügbar, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen vorgelegt, bei denen die Follow-up-Beobachtungen für Patientinnen mit

vorzeitigem Therapieabbruch einer Visite zugeordnet wurden, wenn sie in einem entsprechenden, nicht genannten Zeitfenster gemäß des Auftretens nach Randomisierung zugeordnet werden konnten. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass die in den Ergebnistabellen angegebenen Anzahlen von Patientinnen mit Werten zu Baseline der Anzahl der Patientinnen entspricht, die insgesamt Daten zu den MMRM-Analysen beitrugen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie MONARCH-E mittels der EQ-5D Visuellen Analogskala erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt Gesundheitszustand – wie oben für den Endpunkt Symptomatik (FACIT-Fatigue) dargelegt – MMRM-Analysen zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor, welche auf konstruierten Auswertungszeitpunkten basierten, und machte keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen mit Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patientinnen mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite vorgelegt. Er gab zudem an, dass die in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl an Patientinnen mit Werten zu Baseline der Gesamtzahl an Patientinnen entspricht, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Zusammenfassend liegt in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie bei der Vermeidung von Rezidiven vor. Hinsichtlich Symptomatik und Gesundheitszustand liegen statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind.

Lebensqualität

Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie unter anderem anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-B³ erfasst. Der FACT-B-Fragebogen setzt sich aus dem tumorerekrankungsübergreifenden Fragebogen (FACT-G⁴) sowie einer brustkrebspezifischen Subskala (BCS⁵) zusammen. In die Bewertung des Zusatznutzens fließt ausschließlich der FACT-B Gesamtscore ein, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen

Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Der FACT-G-Fragebogen wird daher nur ergänzend dargestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erfasst mittels des FACT-B-Fragebogens, – wie oben für den Endpunkt Symptomatik (FACIT-Fatigue) dargelegt – MMRM-Analysen zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor, welche auf konstruierten Auswertungszeitpunkten basierten, und machte keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer MMRM-Analysen mit Zuweisung der Follow-up Beobachtungen für Patientinnen mit Therapieabbruch zu der zeitlich entsprechenden Visite vorgelegt. Er gab zudem an, dass die in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl an Patientinnen mit Werten zu Baseline der Gesamtzahl an Patientinnen entspricht, die in die MMRM-Analysen eingingen.

Im Ergebnis zeigt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das 95 %-KI der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Zusammenfassend liegt in der Kategorie Lebensqualität ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vor. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie MONARCH-E trat im Interventionsarm bei 98,2 % und im Vergleichsarm bei 88,5 % der postmenopausalen Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber alleiniger endokriner Therapie.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Alopezie (UEs), Schwindelgefühl (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Diarrhö (schwere UEs), Fatigue (schwere UEs), Hypokaliämie (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), und hepatische Ereignisse (schwere UEs) und interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis (SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie.

Für den Endpunkt venöse Thromboembolie (schwere UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es zeigt sich nur bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von

Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der Nachteile bei den Endpunkten SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE insgesamt ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie feststellen. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen im Detail überwiegend Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie vor.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie zur Behandlung des Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko bei postmenopausalen Patientinnen liegen Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-E zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigen die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Es liegen lediglich geringe Ereigniszahlen beim Endpunkt Gesamtüberleben vor.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivate und krankheitsfreies Überleben, statistisch signifikant weniger Rezidive für Patientinnen, welche mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie behandelt wurden. In der vorliegenden adjuvanten Therapiesituation stellt die Vermeidung von Rezidiven ein besonders relevantes Therapieziel dar.

Hinsichtlich Symptomatik und Gesundheitszustand zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind.

In der Kategorie Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UE für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und im Detail auch überwiegend bei den spezifischen UE.

In der Gesamtbetrachtung stehen dem Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven bedeutsame Nachteile bei den Nebenwirkungen gegenüber. Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund gewichtet, dass die Vermeidung von Rezidiven ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation darstellt.

Der G-BA kommt in einer Abwägungsentscheidung, vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive, zu dem Ergebnis, dass die bedeutsamen Nachteile bei den Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage stellen. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in

der vorliegenden Therapiesituation limitiert ist, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate beträgt.

Somit wird insgesamt festgestellt, dass ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Therapie in der adjuvanten Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko nicht belegt ist.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Männern mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko liegen keine interpretierbaren Daten vor.

Der pharmazeutische Unternehmer hat Ergebnisse zu insgesamt 19 Patienten vorgelegt, wovon 10 Patienten mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie und 9 Patienten mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Somit besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

und

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Abemaciclib (in Kombination mit endokriner Therapie) findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben und zum Endpunkt Rezidive ist limitiert, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des 4. Datenschnitts vom 1. April 2021 lediglich 28 Monate betrug.

Weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben sind 2 Jahre und 3 Jahre nach finaler invasiv-krankheitsfreies Überleben (IDFS)-Analyse geplant. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben ist nach 650 Ereignissen oder 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt, geplant.

Da weitere klinische Daten aus der Studie MONARCH-E erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zeitlich zu befristen.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie MORNACH-E, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven, zum finalen Datenschnitt, differenziert nach den Teilpopulationen a1 und a2, vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2025 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Abemaciclib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH= Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT MONARCH-E vor, in der Abemaciclib + endokrine Therapie mit alleiniger endokriner Therapie verglichen wurde. Es wurden nur Patientinnen bei der Bewertung berücksichtigt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Abemaciclib + endokrine Therapie.

Hinsichtlich Symptomatik und Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib + endokrine Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte relevant sind. Beim Gesundheitszustand liegt weder ein Vorteil noch ein Nachteil vor.

Dem relevanten Vorteil bei den Rezidiven stehen in der Kategorie Nebenwirkungen bedeutsame Nachteile von Abemaciclib + endokrine Therapie insbesondere bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE, CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE gegenüber, die jedoch die Vorteile beim Endpunkt Rezidive vor dem Hintergrund der essentiellen Bedeutung der Vermeidung von Rezidiven in der kurativen Therapiesituation nicht grundsätzlich infrage stellen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird aufgrund des bedeutsamen Anteils an Patientinnen, die nicht in die Analysen eingeschlossen wurden, als hoch eingestuft. Zudem resultiert aus der kurzen medianen Beobachtungsdauer in der Studie eine relevante Unsicherheit hinsichtlich der Aussagesicherheit, weshalb diese als Anhaltspunkt eingestuft wird.

In der Gesamtschau wird daher ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie festgestellt.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.07.2025 befristet.

a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT MONARCH-E vor, in der Abemaciclib + endokrine mit alleiniger endokriner Therapie verglichen wurde. Es wurden nur Patientinnen bei der Bewertung berücksichtigt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Rezidive, dargestellt als Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben, zeigen sich statistisch signifikant weniger Rezidive für Abemaciclib + endokrine Therapie.

Hinsichtlich Symptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abemaciclib + endokrine Therapie. Es lässt sich jedoch nicht ableiten, dass die Effekte relevant sind.

Dem Vorteil bei den Rezidiven stehen in der Kategorie Nebenwirkungen überwiegend Nachteile von Abemaciclib + endokrine Therapie insbesondere bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE,

CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE gegenüber. Vor dem Hintergrund der beobachteten Effektstärke bei dem Endpunkt Rezidive stellen die bedeutsamen Nebenwirkungen den Vorteil beim Endpunkt Rezidive infrage. Dabei wurde berücksichtigt, dass die Aussagekraft der Ergebnisse zum Endpunkt Rezidive in der vorliegenden Therapiesituation aufgrund der kurzen medianen Beobachtungsdauer limitiert ist.

In der Gesamtschau wird daher festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, nicht belegt ist.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 01.07.2025 befristet.

a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Tamoxifen bestimmt.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten in der Studie MONARCH-E besteht keine ausreichende Datengrundlage zur Bewertung des Zusatznutzens.

Somit ist ein Zusatznutzen für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Anzahlen an prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da für die Ausgangspopulation prävalente Patientinnen herangezogen werden, für die in der überwiegenden Anzahl eine adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie nicht mehr in Frage kommt. Zudem ist unklar, inwieweit die herangezogenen Ergebnisse der IQVIA-Datenbank auf die Gesamtpopulation der Patientinnen in Deutschland übertragbar sind.

Da die Herleitung der Patientenzahlen der Männer auf denen der Frauen basiert, sind diese ebenso mit Unsicherheiten behaftet. Zusätzlich ist unklar, inwieweit der Anteilswert für alle Neuerkrankungen an Brustkrebs bei Männern übertragbar ist auf die Neuerkrankung an HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Verzenio (Wirkstoff: Abemaciclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. Juni 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/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 und Patienten mit Mammakarzinom 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2022).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a1)				
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>+ GnRH-Agonist⁶</i>				
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13,0

⁶ Leuprorelin oder Goserelin

Patientenpopulation a2)				
<i>Abemaciclib + Anastrozol</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib + Letrozol</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib + Tamoxifen⁷</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib + Anastrozol in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen⁸</i>				
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Abemaciclib + Exemestan in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen⁸</i>				
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation a3)				
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>				
Abemaciclib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1)				

⁷ Falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind.

⁸ Gemäß den Zulassungen ist der Wechsel auf Anastrozol und Exemestan nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen angezeigt. Die Behandlung mit Abemaciclib soll für 2 Jahre erfolgen. Demensprechend werden keine Kosten für Anastrozol und Exemestan abgebildet.

Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>+ GnRH-Agonist⁶</i>				
Leuprorelin	kontinuierlich, 1 x alle 3 Monate	4	1	4
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13	1	13,0
Patientenpopulation a2)				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Tamoxifen ⁷	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen⁸</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<i>Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen⁸</i>				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation a3)				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a1)					
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
Patientenpopulation a2)					
<i>Abemaciclib + Anastrozol</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Abemaciclib + Letrozol					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Abemaciclib + Tamoxifen⁷					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Abemaciclib + Anastrozol in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen⁸					
Abemaciclib + Tamoxifen					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Abemaciclib + Exemestan in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen⁸					
Abemaciclib + Tamoxifen					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Patientenpopulation a3)					
Abemaciclib + Tamoxifen					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1)					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
Patientenpopulation a2)					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Tamoxifen ⁷	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen⁸					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
<i>Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen⁸</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Patientenpopulation a3)					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	1,77 €	326,11 €	5 439,84 €
Anastrozol 1 mg ⁹	100 FTA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Exemestan 25 mg ⁹	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Goserelin 3,8 mg	3 IMP	547,76 €	1,77 €	29,70 €	516,29 €
Letrozol 2,5 mg ⁹	100 FTA	53,44 €	1,77 €	3,33 €	48,34 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	981,40 €	1,77 €	53,71 €	925,92 €
Tamoxifen 20 mg ⁹	100 TAB	22,43 €	1,77 €	0,88 €	19,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Anastrozol 1 mg	100 FTA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Exemestan 25 mg ⁹	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Goserelin 3,8 mg	3 IMP	547,76 €	1,77 €	29,70 €	516,29 €
Letrozol 2,5 mg ⁹	100 FTA	53,44 €	1,77 €	3,33 €	48,34 €
Leuprorelin 11,25 mg	2 IMP	981,40 €	1,77 €	53,71 €	925,92 €
Tamoxifen 20 mg ⁹	100 TAB	22,43 €	1,77 €	0,88 €	19,78 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, IMP = Implantat, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Oktober 2022

⁹ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. April 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abemaciclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. April 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Abemaciclib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. Juli 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 5. September 2022 statt.

Mit Schreiben vom 6. September 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. September 2022 übermittelt.

Am 13. Oktober 2022 wurde der G-BA vom IQWiG über eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG informiert. Diese Version 1.1 vom 24. Oktober 2022 ersetzt

Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28. Juli 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Oktober 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. August 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. September 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13. September 2022 20. September 2022 4. Oktober 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Oktober 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken