

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

Vom 15. Dezember 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 Palbociclib (Ibrance) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Palbociclib eingesetzt werden können	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

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 pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Palbociclib (Ibrance) am 1. Dezember 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 18. Mai 2017 wurde für die Patientenpopulation a1) (Postmenopausale Patientinnen in Erstlinientherapie) eine Befristung bis zum 1. März 2019 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 20. September 2018 durch eine Befristung bis zum 1. Januar 2021 verlängert. Mit Beschluss des G-BA vom 15. Oktober 2020 wurde die Befristung bis zum 1. Juli 2022 erneut verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ibrance am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 29. Juni 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Palbociclib 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 vorgetragenen 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 Palbociclib 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 Palbociclib (Ibrance) gemäß Fachinformation

Ibrance ist angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs:

- in Kombination mit einem Aromatasehemmer
- in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation)

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.12.2022):

Ibrance ist in Kombination mit einem Aromatasehemmer angezeigt zur Behandlung von Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer:

- Anastrozol
- oder
- Letrozol

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

oder

- Fulvestrant

oder

- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind

oder

- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)

oder

- Abemaciclib 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

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. Grundsätzlich sind im Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

die Antiestrogene Tamoxifen, Toremifen; Fulvestrant; die nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol; der steroidale Aromatasehemmer Exemestan; die Gestagene Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat; die Proteinkinase-Inhibitoren Everolimus, Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib und der PIK3-Inhibitor Alpelisib.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich sowohl die operative Resektion und / oder Strahlentherapie als auch die Ovariectomie zur Ausschaltung der Ovarialfunktion in Betracht.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Strahlentherapie und / oder (sekundäre) Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die (sekundäre) Resektion und / oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

- Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 2. Mai 2019, 3. September 2020 und 19. Mai 2022
- Abemaciclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019
- Palbociclib: Beschlüsse vom 18. Mai 2017 und 22. März 2019
- Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Ribociclib (in Kombination mit Aromatasehemmer): Beschlüsse vom 4. Juli 2019 und 20. August 2020
- Alpelisib (in Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 18. Februar 2021

- 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 benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe sind zu berücksichtigen; Abweichungen sind gesondert zu begründen.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen und Patienten angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen Aromatasehemmer empfohlen. Konkret sind unter den Aromatasehemmern die beiden nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren Anastrozol und Letrozol im Anwendungsgebiet zugelassen und daher von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie zur Verfügung.

Zu den CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die CDK4/6-Inhibitoren (Ribociclib, Abemaciclib, Palbociclib) in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant stellen ebenfalls zugelassene Behandlungsoptionen für postmenopausale Frauen für die initiale endokrine Therapie dar.

Die Ergebnisse der bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu den CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) für postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie im Anwendungsgebiet können folgendermaßen zusammengefasst werden:

Für postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie konnte ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Letrozol im Vergleich zu Letrozol und ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant gezeigt werden.

In den Nutzenbewertungen zu Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer oder Fulvestrant als auch in den Nutzenbewertungen zu Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant konnte bisher bei postmenopausalen Frauen mit initialer endokriner Therapie kein Zusatznutzen nachgewiesen werden.

Laut den aktualisierten Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)² sollte die endokrin-basierte Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit einem CDK4/6-Inhibitor entweder in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant durchgeführt werden, sowohl in der initialen endokrinen Therapie als auch nach bereits erfolgter endokriner Therapie, sofern CDK4/6-Inhibitoren zuvor noch nicht eingesetzt wurden.

In der S3-Leitlinie werden alle drei derzeit zugelassenen CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) gleichermaßen empfohlen bzw. wird keine bestimmte Präferenz angegeben. Demgegenüber zeigten sich in den jeweiligen Nutzenbewertungen unterschiedlich Ergebnisse zum Zusatznutzen.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden die drei CDK4/6-Inhibitoren (Abemaciclib, Ribociclib, Palbociclib) in den jeweiligen zugelassenen Kombinationen ebenfalls als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer stellt vorliegend das zu bewertende Arzneimittel dar.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

² Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften); Version 4.4

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Palbociclib wie folgt bewertet:

a1) postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Erstlinientherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer sind die randomisierten, kontrollierten Studien PALOMA-1, PALOMA-2 und PALOMA-4 relevant. Die Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 sind bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt. Zur Studie PALOMA-4 lagen zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertung noch keine Ergebnisse vor. Aus den Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 lagen dagegen jeweils Ergebnisse zum ersten geplanten Datenschnitt vor und beide Studien waren noch laufend. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem aktuelleren Dossier zu beiden Studien jeweils Daten zu aktuelleren Datenschnitten vor.

Studie PALOMA-1

Die Studie PALOMA-1 besteht aus einer einarmigen nicht randomisierten Phase-I-Teilstudie und einer randomisierten Phase-II-Teilstudie, in die eine mit PALOMA-2 vergleichbare Patientenpopulation ohne vorangegangene endokrine Therapie eingeschlossen wurde. Die Phase-II-Teilstudie (N = 165) war multizentrisch, randomisiert, offen und verglich die Wirkstoffkombination Palbociclib und Letrozol (N = 84) mit einer Letrozol-Monotherapie (N = 81).

Für die Studie PALOMA-1 liegt im Gegensatz zur vorangegangenen Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet, die auf dem 1. Datenschnitt vom 29.11.2013 basierte, ein aktuellerer Datenschnitt vom 30.12.2016 vor, der offenbar den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben gegen Ende der Studie darstellt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die PALOMA-1-Studie nicht für die Nutzenbewertung und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, stellt aber die Ergebnisse zum neuen Datenschnitt im Anhang zu Modul 4 G des Dossiers dar. Der pharmazeutische Unternehmer begründet dieses Vorgehen damit, dass er aus den Tragenden Gründen der Erstbewertung geschlossen hat, dass die PALOMA-1-Studie nicht für die Nutzenbewertung und zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet ist, weil in der ersten Bewertung die PALOMA-1-Studie aufgrund methodischer Mängel und einem hohen Verzerrungspotenzial nur supportiv herangezogen wurde.

Grundsätzlich sind für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier sämtliche wissenschaftliche Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen, die zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung vorliegen. Damit ist die Studie PALOMA-1 für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant.

Allerdings liegen für die Ergebnisse der Studie PALOMA-1, wie bereits in den Tragenden Gründen der Erstbewertung beschrieben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem liegen mit den Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 zwei Studien mit jeweils größerem Stichprobenumfang als in der Studie PALOMA-1 vor. Vor diesem Hintergrund wird in der vorliegenden Datensituation nicht davon ausgegangen, dass das Bewertungsergebnis auf Basis der Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 durch die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 infrage gestellt wird.

Studie PALOMA-2

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber Letrozol hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-III-Studie PALOMA-2 vorgelegt. In dieser multinationalen Studie wurden postmenopausale Patientinnen mit lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Die Patientinnen durften zuvor noch keine systemische Therapie für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. Endokrine Therapien im (neo-)adjuvanten Setting waren erlaubt, wobei im Falle einer vorangegangenen (neo-)adjuvanten Behandlung mit Aromatasehemmern (z. B. Anastrozol oder Letrozol) während oder innerhalb von 12 Monaten nach dieser Behandlung kein Rezidiv aufgetreten sein durfte.

Insgesamt wurden 666 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 444) oder Placebo + Letrozol (N = 222) zugeteilt. Die Patientinnen mussten zum Studieneinschluss einen ECOG-PS ≤ 2 aufweisen.

Primärer Endpunkt der Studie PALOMA-2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die derzeit noch laufende Studie PALOMA-2 begann im Februar 2013. Die Studie wird multizentrisch in 186 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt. Bisher liegen 3 Datenschnitte vor. Der erste Datenschnitt vom 26. Februar 2016 war gemäß Studienplanung für die finale Analyse des PFS vorgesehen und wurde in der vorangegangenen Nutzenbewertung herangezogen. Der zweite Datenschnitt vom 31. Mai 2017 war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Der dritte Datenschnitt vom 15. November 2021 war gemäß Studienunterlagen für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert. Im aktuellen Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer für die PALOMA-2-Studie je nach Endpunkt Auswertungen zum zweiten und dritten Datenschnitt vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Ergebnisse des dritten und aktuellsten Datenschnitts vom 15.11.2021 relevant.

Studie PALOMA-4

Bei der Studie PALOMA-4 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Phase-III-Studie, in der Palbociclib in Kombination mit Letrozol mit Letrozol verglichen wird. Die Studie wurde ausschließlich mit asiatischen Patientinnen im Alter von 18 bis 70 Jahren durchgeführt. Die Patientinnen mussten zum Studieneintritt einen ECOG-PS ≤ 1 aufweisen. In die Studie wurden ausschließlich postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokoregionär rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben. Bei vorangegangener (neo-)adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern (z. B. Anastrozol oder Letrozol) durfte während oder innerhalb von 12 Monaten nach dieser Behandlung kein Rezidiv aufgetreten sein.

Insgesamt wurden 340 Patientinnen im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Palbociclib + Letrozol (N = 169) oder Placebo + Letrozol (N = 171) zugeteilt.

Primärer Endpunkt der Studie PALOMA-4 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die derzeit noch laufende Studie begann im März 2015. Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 31.08.2020 relevant, der gemäß Studienplanung

für die finale Analyse des PFS vorgesehen war. Ein weiterer Datenschnitt ist für die finale Analyse des Gesamtüberlebens präspezifiziert.

Metaanalyse:

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier eine Metaanalyse mit festem Effekt basierend auf individuellen Patientendaten (IPD) der Studie PALOMA-2 und PALOMA-4 vor und zieht deren Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die Studien sind bezüglich des Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen weitestgehend vergleichbar.

Es ergeben sich zwischen den Studien insbesondere Unterschiede in Bezug auf Ethnie, Alter und vorangegangene Chemotherapie in der (neo-)adjuvanten Situation. Die Unterschiede stellen aber die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht grundsätzlich infrage, da die Studien für die untersuchte Fragestellung als hinreichend vergleichbar angesehen werden.

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität:

Vom IQWiG wurde in der Dossierbewertung festgestellt, dass vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den aktuellen dritten Datenschnitt der Studie PALOMA-2 vom 15.11.2021 keine vollständige Aufarbeitung der Ergebnisse zu allen Endpunkten, die für die Nutzenbewertung relevant sind, vorgenommen worden war. Konkret legt der pharmazeutische Unternehmer aus der Studie PALOMA-2 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität ausschließlich Auswertungen zum zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 vor, allerdings nicht zum aktuellen dritten Datenschnitt vom 15.11.2021. Dabei handelt es sich bei dem zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 um einen ungeplanten Datenschnitt, während der aktuelle dritte Datenschnitt präspezifiziert worden war (finale Analyse zum Gesamtüberleben). Der pharmazeutische Unternehmer begründete dieses Vorgehen im Dossier damit, dass zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes für den Großteil der Patientinnen im Interventions- und Vergleichsarm die Behandlung bereits abgeschlossen war und davon auszugehen sei, dass sich die Symptomatik und Lebensqualität im Wesentlichen unter der Therapie und weniger im Verlauf des Follow-up verändert. Somit würden aus dem späteren Datenschnitt keine bewertungsrelevanten neuen Erkenntnisse vorliegen.

Das IQWiG führt dazu in der Dossierbewertung aus, dass eine Annahme, die Symptomatik und Lebensqualität würden sich im Verlauf des Follow-up weniger verändern, per se nicht sachgerecht sei. Zudem wurde konkret in der Studie PALOMA-2 die Lebensqualität teilweise auch über das Behandlungsende hinaus erhoben. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers entspricht zudem nicht den Befristungsaufgaben des G-BA, nach denen für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten vorgelegt werden sollten, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

Vom IQWiG wird festgestellt, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 somit für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig sind. Zwar liegen im Dossier für die Endpunkte gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-4 Ergebnisse zum aktuellen Datenschnitt dieser Studie vor, allerdings sind diese allein betrachtet nicht aussagekräftig. Damit liegen laut IQWiG insgesamt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität keine verwertbaren Daten vor.

Ferner führt das IQWiG in der Dossierbewertung aus, dass das Bewertungsergebnis durch die fehlenden Auswertungen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht infrage gestellt wird. In der Gesamtschau legt das IQWiG dar, dass ausschließlich negative Effekte für Palbociclib + Letrozol im Vergleich zu Letrozol vorliegen. In der Gesamtaussage zum Zusatznutzen kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass sich ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Palbociclib + Letrozol gegenüber Letrozol ergibt.

In seiner schriftlichen Stellungnahme äußert sich der pharmazeutische Unternehmer nicht zu diesem Kritikpunkt des IQWiG aus der Dossierbewertung. In der mündlichen Anhörung wiederholt der pharmazeutische Unternehmer auf Nachfrage, warum die Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität nicht zum aktuellen finalen Datenschnitt entsprechend der Befristungsaufgabe eingereicht worden sind, seine Argumentation, dass aus dem aktuellen dritten Datenschnitt im Vergleich zum zweiten Datenschnitt keine zusätzlichen Erkenntnisse gewonnen werden könnten, geht aber nicht auf die Kritikpunkte des IQWiG ein.

Der G-BA schließt sich der Kritik des IQWiG vollumfänglich an und stellt seinerseits auch nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens fest, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Ergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig sind.

Fazit

Infolge dessen, dass vom pharmazeutischen Unternehmer zur Studie PALOMA-2 nur inhaltlich unvollständige Auswertungen zu der erhobenen Lebensqualität und Morbidität vorgelegt worden sind, liegen keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität und Morbidität für die Bewertung vor. Aussagekräftigen Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. In der vorliegenden Bewertungssituation ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.

Aus diesen Gründen wird im vorliegenden Fall die vorgelegte Datengrundlage für die Nutzenbewertung als derart gravierend unvollständig gewertet, dass insgesamt keine ausreichend sichere und sachgerechte Bewertung vorgenommen werden kann.

Der G-BA stellt fest, dass gemäß 5. Kapitel § 18 Absatz 1 VerFO des G-BA die Aufbereitung der Unterlagen im Dossier in einem Ausmaß von den in 5. Kapitel § 9 VerFO des G-BA festgelegten Anforderungen abweicht, welches einer sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht.

Entsprechend der Regelung im 5. Kapitel § 18 VerFO des G-BA wird bei der Nutzenbewertung geprüft, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist. Dabei werden auch die Validität und Vollständigkeit der Angaben im Dossier geprüft. Für die Zusammenstellung der Unterlagen ist die Dossier-Vorlage in Anlage II zu verwenden. Die Daten nach 5. Kapitel § 9 Absatz 1, 4 bis 8 VerFO des G-BA sind entsprechend der in den Modulen 1 bis 5 festgelegten Anforderungen aufzubereiten und einzureichen.

Die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers entspricht nicht den in 5. Kapitel § 9 VerFO festgelegten Anforderungen und erweist sich als nicht adäquat und unvollständig, so dass sie einer Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge

wird vom G-BA gemäß 5. Kapitel § 18 Abs. 1 Satz 4 VerfO des G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Palbociclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 18. Mai 2017. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgender Patientengruppe:

Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Anastrozol
- oder
- Letrozol
- oder
- Fulvestrant
- oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind
- oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)
- oder
- Abemaciclib 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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer in der benannten Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus den randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 bzw. eine Metaanalyse basierend auf individuellen Patientendaten dieser beiden Studien vor. In beiden Studien wird Palbociclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer Letrozol mit Letrozol allein verglichen.

Entsprechend der Befristungsaufgabe der vorangegangenen Nutzenbewertung sollten für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier die finalen Studienergebnisse der Studie PALOMA-2 zu allen Endpunkten vorgelegt werden, die für die Nutzenbewertung relevant sind.

In Bezug auf die Daten zur Lebensqualität und Morbidität ist der pharmazeutische Unternehmer dem nicht nachgekommen. Konkret legt der pharmazeutische Unternehmer aus der Studie PALOMA-2 zur Lebensqualität und Morbidität ausschließlich Auswertungen zum ungeplanten zweiten Datenschnitt vom 31. Mai 2017 vor, allerdings nicht zum aktuelleren dritten Datenschnitt vom 15.11.2021, der zudem präspezifiziert war (finale Analyse zum Gesamtüberleben). Die Daten zur Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-4 sind dabei allein betrachtet nicht aussagekräftig.

Somit sind die vorgelegten Auswertungen zur Lebensqualität und Morbidität aus der Studie PALOMA-2 für die Nutzenbewertung nicht verwertbar und die vorgelegten Studienergebnisse zur Studie PALOMA-2 inhaltlich unvollständig.

Aussagekräftige Daten zur Lebensqualität und Morbidität wird grundsätzlich ein hoher Stellenwert in der Nutzenbewertung beigemessen, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien der Krebserkrankung. Infolge dessen, dass keine bewertbaren Daten zu Effekten auf die Lebensqualität vorliegen, ist insbesondere keine Beurteilung dahingehend möglich, inwieweit die durch Palbociclib hervorgerufene Zunahme von bedeutsamen und zu einem hohen Anteil über Laborbefunde festgestellten, schweren Nebenwirkungen (CTCAE \geq Grad 3) mit Veränderungen in der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe korrespondiert.

Aus diesen Gründen stellt der G-BA fest, dass die hier vorliegende Aufbereitung der Daten des pharmazeutischen Unternehmers nicht den Anforderungen entspricht und sich als derart unvollständig erweist, so dass sie einer hinreichend sicheren und sachgerechten Bewertung des Zusatznutzens entgegensteht. In der Folge wird vom G-BA festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

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

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Abemaciclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 19. Mai 2022).

Die genannte Spanne berücksichtigt die vorliegenden Unsicherheiten in der Datenlage und spiegelt die bei der Herleitung erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider.

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 Ibrance (Wirkstoff: Palbociclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. September 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Palbociclib 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2022).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
In Kombination mit einem Aromatasehemmer				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<i>Fulvestrant</i>				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 2	13
oder				
<i>Tamoxifen</i>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Tamoxifen	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
oder				
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Ribociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 3	14
oder				
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15; ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 2	13

³ Konsistent zur Darstellung des Behandlungsmodus für Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib, sowie Palbociclib, bei dem Fulvestrant u.a. an Tag 29 des 1. Zyklus gegeben wird, wird für Fulvestrant, abweichend von den anderen Wirkstoffen dieses Verfahrens, auf Monate (und nicht Tage) abgestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
oder				
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>				
Palbociclib	Kontinuierlich, 1 x an Tag 1 – 21 eines 28 – Tage Zyklus	13,0	21	273
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15 und 29 ab Zyklus 2: 1 x monatlich	12 ³	1 - 3	14

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die empfohlene Dosis für Palbociclib beträgt 125 mg. Palbociclib wird einmal täglich als Tablette für 21 aufeinanderfolgende Tage, gefolgt von 7 Tagen ohne Behandlung, angewendet. Jede Periode von 28 Tagen entspricht einem Behandlungszyklus.

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					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
In Kombination mit einem Aromatasehemmer					
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
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Nicht-steroidale Aromatasehemmer</i>					
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
oder					
<i>Fulvestrant</i>					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26x 250 mg
oder					
<i>Tamoxifen</i>					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
oder					
<i>Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
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
oder					
<i>Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol)</i>					
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
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
oder					
<i>Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Ribociclib	600 mg	600 mg	3 x 200 mg	273	819 x 200 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg
oder					
<i>Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26x 250 mg
oder					
<i>Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant</i>					
Palbociclib	125 mg	125 mg	1 x 125 mg	273	273 x 125 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	14	28 x 250 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke

ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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					
Palbociclib 125 mg	21 FTA	2 461,87 €	1,77 €	137,31 €	2 322,79 €
Anastrozol 1 mg ⁴	100 FTA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Letrozol 2,5 mg ⁴	120 FTA	61,64 €	1,77 €	3,98 €	55,89 €
Exemestan 25 mg ⁴	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abemaciclib 150 mg	168 FTA	5 767,72 €	1,77 €	326,11 €	5 439,84 €
Anastrozol 1 mg ⁴	100 FTA	57,51 €	1,77 €	3,66 €	52,08 €
Exemestan 25 mg ⁴	100 FTA	127,50 €	1,77 €	9,19 €	116,54 €
Fulvestrant 250 mg	2 ILO	370,10 €	1,77 €	28,38 €	339,95 €
Letrozol 2,5 mg ⁴	120 FTA	61,64 €	1,77 €	3,98 €	55,89 €
Palbociclib 125 mg	21 FTA	2 461,87 €	1,77 €	137,31 €	2 322,79 €
Ribociclib 200 mg	189 FTA	6 846,11 €	1,77 €	0,00 €	6 844,34 €
Tamoxifen 20 mg ⁴	100 TAB	22,43 €	1,77 €	0,88 €	19,78 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, ILO = Injektionslösung, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 15. November 2022

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.

⁴ Festbetrag

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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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 12. Oktober 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 29. Juni 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Palbociclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 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 Palbociclib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2022 statt.

Mit Schreiben vom 8. November 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 24. November 2022 übermittelt.

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 6. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2022 29. November 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken