



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer)

Vom 2. Mai 2019

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 (Verzenio®) 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.....	15
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	16
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	18
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	18
	2.4 Therapiekosten	18
3.	Bürokratiekosten	24
4.	Verfahrensablauf	24

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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Abemaciclib ist der 1. November 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 18. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2019 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 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 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 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 angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

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

Hinweis:

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib mit Fulvestrant wird auf das separate Nutzenbewertungsverfahren für diese Kombinationstherapie verwiesen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem metastasiertem Brustkrebs ist:

a1) für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Anastrozol *oder* Letrozol *oder* Fulvestrant *oder* ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind,

a2) für prä- und perimenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

b1) für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

b2) für prä- und perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie:

eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Abemaciclib Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Anastrozol, Everolimus, Exemestan, Fulvestrant, Goserelin, Letrozol, Leuprorelin, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, Palbociclib, Ribociclib, Tamoxifen und Toremifen.

Nicht berücksichtigt wurden Arzneimittel mit expliziter Zulassung für Hormonrezeptor-negative sowie HER2/neu-positive Mammakarzinome.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Therapien kommen zur Behandlung des Mammakarzinoms grundsätzlich die operative Resektion und/oder Strahlentherapie in Betracht. Im Rahmen einer endokrinen Therapie kommt eine 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. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Palbociclib: Beschluss vom 22. März 2019

Ribociclib: Beschluss vom 16. März 2018

Palbociclib: Beschluss vom 18. Mai 2017

Eribulin: Beschluss vom 22. Januar 2015

- 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.

In nationalen wie internationalen Leitlinien werden zur initialen endokrinen Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bei postmenopausalen Frauen (Teilpopulation a1) Aromatasehemmer empfohlen. Als Alternative bei Aromatasehemmer-Unverträglichkeit stellt das ebenfalls zugelassene Tamoxifen eine zweckmäßige Therapie dar.

Zudem steht mit dem Antiöstrogen Fulvestrant eine weitere für die vorliegende Indikation zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung. Im Rahmen eines Cochrane Reviews² und der darin umfassten Studie FIRST³ wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar.

Für die initiale endokrine Therapie prä- und perimenopausaler Patientinnen, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (Teilpopulation a2), wird Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion empfohlen. Hier kommen die ovarielle Suppression durch LHRH-Analoga oder Ovariectomie in Betracht.

In der Therapiesituation der Progression der Erkrankung bei postmenopausalen Patientinnen nach endokriner Vorbehandlung (Teilpopulation b1) wird in nationalen wie internationalen Leitlinien eine weitere endokrine Therapie, unter Verwendung eines alternativen Wirkstoffs, einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht. Bezüglich des Stellenwerts der Gestagene sind die entsprechenden Aussagen in den Leitlinien, im Vergleich zu den anderen genannten Therapieoptionen, weniger eindeutig. Zudem wird ihr Einsatz als eine eher nachrangige Option in der Behandlungskaskade beschrieben, weshalb die Gestagene seitens des G-BA für die vorliegende Therapiesituation nicht als eine regelhafte Behandlungsoption betrachtet und daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden. Die Einschränkungen auf bestimmte Patientenpopulationen bei Fulvestrant, Letrozol, Exemestan und Everolimus in Kombination mit Exemestan spiegeln den jeweiligen Zulassungsstatus wider.

² Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 3; 1:CD011093.

³ Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol. 2015 Nov 10; 33(32):3781-7.

Für die Teilpopulation prä- und perimenopausaler Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ergibt sich eine begrenzte Anzahl zugelassener Therapieoptionen. Hier kommen gemäß Zulassung Tamoxifen, Medroxyprogesteronacetat, Megestrolacetat, sowie, in Verbindung mit einer induzierten Postmenopause, die Aromatasehemmer Exemestan und Letrozol in Frage. Weiterhin sind die GnRH-Analoga Leuprorelin und Goserelin zugelassen, die jedoch hauptsächlich als Add-on-Therapie zur Ovarialsuppression eingesetzt werden. Tamoxifen wird jedoch in dieser Situation überwiegend bereits als initiale Therapie eingesetzt worden sein. Als Alternative kommt ein Aromatasehemmer unter Beachtung der Zulassung in Betracht. Die vorliegende Evidenz für die relevanten Gestagene wird nicht als ausreichend für eine konkrete Empfehlung erachtet.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Ovarialsuppression mit einem GnRH-Analogen weitergeführt wird.

Nach den Leitlinien wird nach initialer endokriner Therapie eine weitere endokrine Therapie einhellig empfohlen, sofern keine Indikation für eine Chemotherapie besteht.

Die endokrine Therapie sollte nach Maßgabe des Arztes in der jeweiligen Behandlungssituation erfolgen. Dabei sind die Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen.

Mit den CDK 4/6-Inhibitoren Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) und Ribociclib (in Kombination mit Fulvestrant oder mit einem Aromatasehemmer) stehen zwei weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Beide Wirkstoffe befinden sich derzeit im Nutzenbewertungsverfahren.

Weiterhin wurde für den CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 18. Mai 2017 wurde befristet. Für Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant konnte mit Beschluss vom 22. März 2019 abschließend kein Zusatznutzen festgestellt werden. Ebenso wurde für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen kein Zusatznutzen festgestellt. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 16. März 2018 wurde befristet. Basierend auf diesen bislang durchgeführten Nutzenbewertungen kommen die genannten CDK 4/6-Inhibitoren in den jeweiligen Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird für alle Teilpopulationen davon ausgegangen, dass eine weitere endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bei prä- und perimenopausalen Patientinnen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie oder GnRH-Analogen vorliegt.

Unterteilung nach Menopausenstatus (prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen):

Die Unterteilung nach Menopausenstatus ergibt sich aus den folgenden Gründen: zum einen unterscheiden sich prämenopausale Patientinnen physiologisch von postmenopausalen Patientinnen, zum anderen liegt hiermit ein bedeutender pathophysiologischer Unterschied hinsichtlich der hier vorliegenden Hormon-abhängigen Tumorbilologie vor.

In den Leitlinien zur endokrinen Therapie bei fortgeschrittenem, metastasiertem Brustkrebs wird eindeutig und einhellig zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen unterschieden, mit jeweils distinkten Therapieempfehlungen.

Zudem wird bei den meisten der in der endokrinen Therapie eingesetzten Arzneimittel in den jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebieten konkret auf den

Menopausenstatus der Patientinnen abgestellt und diesbezügliche Einschränkungen vorgenommen.

Auch in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wird auf die besondere Situation der prä-/perimenopausalen Patientinnen im Unterschied zu postmenopausalen Patientinnen hingewiesen, unter anderem den Krankheitsverlauf sowie die Symptomlast betreffend.

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 in Kombination mit einem Aromatasehemmer wie folgt bewertet:

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

Für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol gegenüber Anastrozol oder Letrozol nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initialer Therapie bei postmenopausalen Patientinnen hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MONARCH-3 vorgelegt.

In dieser multinationalen Studie (N=493) wurden postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Verglichen wurden die Wirkstoffkombinationen Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N=328) mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N=165). Die Patientinnen durften weder eine endokrine Therapie noch eine Chemotherapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie im neoadjuvanten oder adjuvanten Stadium erhalten hatten, durften nur eingeschlossen werden, wenn das krankheitsfreie Intervall nach Abschluss der Behandlung mehr als 12 Monate betragen hatte. Die Auswahl des jeweiligen Aromatasehemmers erfolgte durch den behandelnden Arzt, es erhielten in beiden Studienarmen ca. 20 % der Patientinnen Anastrozol und ca. 80 % der Patientinnen Letrozol.

Stratifizierungsfaktoren bei MONARCH-3 waren Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und Vorbehandlung mit einer endokrinen Therapie im (neo)adjuvanten Stadium (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine).

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen. Der Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm (Cross-over) war in MONARCH-3 nicht erlaubt.

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH-3 begann im November 2014 und wird multizentrisch in 158 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 03.11.2017 herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MONARCH-3 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. In MONARCH-3 war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,07 [95%-KI: 0,69; 1,66]; $p = 0,757$). Das mediane Überleben wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen noch nicht erreicht.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Grundlage der verfügbaren Ergebnisse kein Zusatznutzen durch die Hinzunahme von Abemaciclib zur Therapie mit Anastrozol oder Letrozol.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-3 der primäre Endpunkt und definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (festgestellt durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien Version 1.1) oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant um 13,4 Monate im Median verlängert (28,2 vs. 14,8 Monate im Median; HR: 0,54 [95%-KI: 0,42; 0,69]; $p < 0,001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der Studie MONARCH-3 über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird.

Die vorliegenden Daten aus der Studie MONARCH-3 zeigten in der Endpunktkategorie Morbidität einen Nachteil von Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol beim Endpunkt Diarrhö auf. Bei den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich ein Nachteil von Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol beim Endpunkt Körperbild.

Demnach war das verlängerte PFS unter Abemaciclib nicht mit einem Vorteil hinsichtlich der Morbidität oder Lebensqualität verbunden. Einschränkend ist zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Endpunkte letztmalig 30 Tage nach Behandlungsende ausgewertet wurden und daher Aussagen nur bis zum diesem Zeitpunkt erlauben. Dabei war das Ende der Behandlung in der Studie MONARCH-3 maßgeblich durch die Krankheitsprogression gesteuert. Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.

Inwieweit sich das vorliegend unter Abemaciclib verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.

Aus der im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Argumentation hinsichtlich der Fragestellung, ob das PFS als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte angesehen werden kann, sowie zum Stellenwert des PFS unter Berücksichtigung von Patientenpräferenzstudien, ergibt sich kein ausreichender Nachweis dafür, dass das PFS in der vorliegenden Indikation ein valider Surrogatendpunkt für Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen oder das Gesamtüberleben ist.

Zusammengefasst geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Abemaciclib statistisch signifikant verlängerte Zeit des progressionsfreien Überlebens – radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien – mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist. Ferner geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die verlängerte progressionsfreie Zeit mit einer Verlängerung des Überlebens verbunden ist.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde post-hoc im Dossier für die vorliegende Nutzenbewertung definiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Chemotherapie oder dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für Patientinnen, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs der fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebserkrankung befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, kann die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen (intravenösen) Chemotherapie, die mit bekannten relevanten Nebenwirkungen, insbesondere myelosuppressiven, aber auch anderen relevanten Nebenwirkungen sowie mit einer intravenösen Behandlung verbunden sein kann, von Relevanz sein.

Unbeschadet der grundsätzlichen Fragestellung, ob sich der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ auch in weiteren relevanten Endpunkten widerspiegeln sollte, um als patientenrelevant bewertet zu werden, bestehen im vorliegenden Fall deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse zum diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

Zum einen können die unter Abemaciclib aufgetretenen schweren Nebenwirkungen (z.B. hämatotoxische Effekte) potenziell einen Einfluss darauf gehabt haben, dass im Abemaciclib-Arm nachfolgende Chemotherapien seltener und später eingesetzt wurden als im Vergleichsarm mit endokriner Therapie. Hier sind insbesondere Neutropenien relevant, welche zu den Gegenanzeigen für die Therapie mit den zwei nach Progression am häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika zählen.

Abemaciclib weist hinsichtlich der Nebenwirkungen insgesamt bedeutsame Nachteile im Vergleich zu einer endokrinen Therapie auf, so waren auch in der Studie MONARCH-3 signifikant mehr Patientinnen von sowohl schwerwiegenden als auch schweren Nebenwirkungen betroffen als unter der endokrinen Vergleichstherapie.

Zum anderen fehlen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wichtige Angaben zu den Postprogressionstherapien. Darüber hinaus werden wesentliche Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine Chemotherapie vom pharmazeutischen Unternehmer nicht beschrieben. Weiterhin wurde der Endpunkt für MONARCH-3 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig und zusätzlich einmalig 30 Tage nach Behandlungsende.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung Responderanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 Punkte und um ≥ 10 Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert sowie Analysen von Mittelwertunterschieden vor.

Die den Responderanalysen zugrundeliegende Operationalisierung wurde in der Dossierbewertung des IQWiG als nicht sachgerecht eingeschätzt, da zum einen der Tod als Ereignis erfasst wurde und zum anderen eine Verbesserung, die im Rahmen der einmaligen Erhebung nach Behandlungsende erfasst wurde, nicht als solche gewertet wurde. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer daraufhin Responderanalysen mit einer angepassten Operationalisierung vorgelegt. Diese berücksichtigten den Tod nicht als Ereignis und werteten eine Verbesserung auch in der Beobachtungsphase nach dem Therapieabbruch.

In der Dossierbewertung des IQWiG bzw. seinem Addendum zur Nutzenbewertung wurden diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007⁴) vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore vom IQWiG als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet.

Anstelle der Responderanalysen wurden in der Dossierbewertung des IQWiG die Analysen von Mittelwertunterschieden herangezogen. Im Rahmen dieser Analysen zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von standardisierten Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Es werden hierbei die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Analysen mit angepasster Operationalisierung berücksichtigt.

Diese zeigen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zum Gesundheitszustand ist ein hohes Verzerrungspotential zu berücksichtigen. Dieses ergibt sich aus der Tatsache, dass in der Studie MONARCH-3 hohe und zwischen den Studienarmen verschiedene Anteile an Patientinnen die Behandlung abbrechen (61 % im Interventionsarm vs. 77 % im Kontrollarm). In den beiden Therapiearmen lagen zudem große Unterschiede hinsichtlich der Gründe für diese Abbrüche vor (insbesondere hinsichtlich der Abbruchgründe Krankheitsprogression sowie unerwünschte Ereignisse). Vor diesem Hintergrund ergaben sich einerseits abnehmende Rücklaufquoten und andererseits große Unterschiede in den medianen Behandlungsdauern (und damit Beobachtungsdauern) zwischen Interventionsarm und Kontrollarm (79 vs. 60 Wochen). Somit resultiert für den Endpunkt Gesundheitszustand ein hohes Verzerrungspotenzial.

⁴ Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.

Ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) ist daher nicht belegt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH-3 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Zusatzmoduls QLQ-BR23 erhoben.

Die Fragebögen wurden während der Behandlung regelmäßig erhoben und zusätzlich einmalig 30 Tage nach Behandlungsende.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomatik herangezogen (Anstieg des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus).

Auch für die Symptomatik legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Reponderanalysen mit angepasster Operationalisierung vor, die anders als die Analysen im Dossier für die Nutzenbewertung den Tod nicht als Ereignis werteten und eine Verbesserung auch in der Beobachtungsphase nach dem Therapieabbruch berücksichtigten. Diese Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt „Diarrhö“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (HR: 2,23 [95%-KI: 1,44; 3,45]; $p < 0,001$). Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen, die bei der Auswertung berücksichtigt wurden, keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch bei der Bewertung der Ergebnisse zur Symptomatik ist ein hohes Verzerrungspotenzial bei unterschiedlicher Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer in den Studienarmen zu berücksichtigen.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie MONARCH-3 die Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des brustkrebsspezifischen Ergänzungsmoduls QLQ-BR23 eingesetzt.

Die Fragebögen wurden während der Behandlung regelmäßig erhoben und zusätzlich einmalig 30 Tage nach Behandlungsende.

Es wird für die vorliegende Bewertung die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen (Reduktion der Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus).

Auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Reponderanalysen mit angepasster Operationalisierung vor, die anders als die Analysen im Dossier für die Nutzenbewertung den Tod nicht als Ereignis werteten und eine Verbesserung auch in der Beobachtungsphase nach dem Therapieabbruch berücksichtigten. Diese Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt „Körperbild“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (HR: 1,55 [95%-KI: 1,00; 2,40]; $p = 0,047$). Für den Endpunkt „Sexueller Genuss“ liegen aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen, die bei der Auswertung berücksichtigt wurden, keine verwertbaren Daten vor.

Für alle weiteren vorgelegten Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch bei der Bewertung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein hohes Verzerrungspotenzial bei unterschiedlicher Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer in den Studienarmen zu berücksichtigen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In MONARCH-3 trat im Interventionsarm bei 98,8 % der Patientinnen ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 94,4 % der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol (HR: 1,90 [95%-KI: 1,24; 2,90]; $p = 0,003$). Hierbei lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergab sich demnach für Frauen im Alter von ≥ 65 Jahren ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol (HR: 3,33 [95%-KI: 1,80; 6,17]; $p < 0,001$). Für Frauen im Alter von < 65 Jahren hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen erfolgte bis 30 Tage nach Behandlungsende.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist ein Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen, da die Gründe für den Therapieabbruch, deren Anteile sich zwischen den Studienarmen stark unterscheiden, potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte sind.

Trotz der beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Fall keine Aufteilung der Gesamtpopulation in zwei Teilpopulationen vorgenommen, da eine getrennte Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf einer starren Altersgrenze (Patienten < 65 Jahre oder Patienten ≥ 65 Jahre) unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität nicht sachgerecht erscheint. So fließen neben dem kalendarischen Alter unter anderem auch der Allgemeinzustand und die vorliegende Komorbidität in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein.

Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)

Es zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol (HR: 3,14 [95%-KI: 2,25; 4,39]; $p < 0,001$). Wie für den Endpunkt SUE sind auch die Ergebnisse des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse als potenziell verzerrt anzusehen.

Auch für diesen Endpunkt lag wie bei den SUE eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen im Alter von ≥ 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol (HR: 5,77 [95%-KI: 3,54; 9,41]; $p < 0,001$). Für diesen Effekt wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Dies begründet sich in der Größe des Effektes und darin, dass die Ereignisse im Interventionsarm sehr früh im Vergleich zur medianen Beobachtungszeit aufgetreten sind. Auch für Frauen im Alter von < 65 Jahren zeigte sich ein statistisch signifikanter nachteiliger Effekt von Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol (HR: 1,94 [95%-KI: 1,23; 3,07]; $p = 0,004$). Hier wird jedoch vor dem Hintergrund des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene aufgrund der geringen Größe des Effekts nicht von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

Abbruch wegen UE

Für die vorliegende Bewertung wurde die Auswertung des Therapieabbruchs eines oder beider Medikamente wegen unerwünschter Ereignisse herangezogen. Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol (HR: 6,25 [95%-KI: 2,73; 14,34]; $p < 0,001$).

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Spezifische UE

Spezifische UE wurden zum einen anhand der in der MONARCH-3-Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Es können zum anderen auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Es ergab sich für die Kombination aus Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol ein statistisch signifikanter Nachteil gegenüber Anastrozol oder Letrozol hinsichtlich der Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3) (RR: 19,20 [4,78; 77,16]; $p < 0,001$). Für diesen Effekt wird trotz des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene aufgrund der verschiedenen Behandlungsdauern in den Studienarmen angesichts der Größe des Effekts eine hohe Ergebnissicherheit angenommen.

Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib ist qualitativ mit dem Nebenwirkungsprofil einer zytotoxischen Chemotherapie vergleichbar, insbesondere bezüglich der Myelosuppression, und unterscheidet sich deutlich vom Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol liegen aus der Studie MONARCH-3 Ergebnisse im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität lassen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität zeigen bezüglich des Symptoms Diarrhö einen nachteiligen Effekt durch die Behandlung mit Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol verglichen mit der Behandlung mit Anastrozol oder Letrozol.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein nachteiliger Effekt der Behandlung mit Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol für den Endpunkt Körperbild.

Bei den Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4), Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie im Detail bei dem

spezifischen UE Neutropenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) bedeutsame, statistisch signifikante Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol festzustellen, insbesondere hinsichtlich der durch Abemaciclib hervorgerufenen ausgeprägten Myelosuppression. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreicht unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein Zusatznutzen gegenüber Anastrozol oder Letrozol nicht belegt ist. Inwieweit sich einerseits die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen und andererseits das verlängerte progressionsfreie Überleben auf das Gesamtüberleben auswirken, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben:

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für prä-/perimenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie MONARCH-3 wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ist ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie MONARCH-3 wurden postmenopausale Patientinnen ausschließlich im Rahmen einer initialen endokrinen Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium untersucht.

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie:

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ist ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. In der vorgelegten Studie MONARCH-3 wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) 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 für vorliegende Bewertung aus der Studie MONARCH-3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Weitere Ergebnisse aus Interimsanalysen und die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus Interimsanalysen aus der Studie MONARCH-3 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2022 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach 252 Todesfällen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie MONARCH-3 vorgelegt werden.

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 einem Aromatasehemmer 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 einem Aromatasehemmer 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. 2 bis 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 des neuen Arzneimittels Verzenios mit dem Wirkstoff Abemaciclib.

Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung folgender Patientenpopulationen:

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

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie

Zu Patientengruppe a1)

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

Anastrozol *oder* Letrozol *oder* Fulvestrant *oder* ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-3 vor, in der Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol mit Placebo plus Anastrozol oder Letrozol verglichen werden. In MONARCH-3 wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium zuvor weder eine endokrine Therapie noch eine Chemotherapie erhalten hatten. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH-3 aus dem Datenschnitt vom 03.11.2017 relevant.

In der Endpunktkategorie Mortalität ließen die vorläufigen Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Auf Basis der vorliegenden Daten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich bezüglich des Symptoms Diarrhö ein nachteiliger Effekt durch die Behandlung mit Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich bezüglich des Endpunktes Körperbild ein nachteiliger Effekt durch die Behandlung mit Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Abemaciclib plus Anastrozol oder Letrozol in Bezug auf die schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignisse sowie auf die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und im Detail bei dem spezifischen unerwünschten Ereignis Neutropenie. Der Nachteil bei den Nebenwirkungen erreichte unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß, das in der Gesamtbewertung einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol ein Zusatznutzen gegenüber Anastrozol oder Letrozol nicht belegt ist.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 31.12.2022 befristet. Die für vorliegende Bewertung aus der derzeit laufenden Studie MONARCH-3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Weitere Ergebnisse aus Interimsanalysen und die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie MONARCH-3 vorgelegt werden.

Zu Patientengruppe a2)

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

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

Für die Patientengruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

In der zur Kombinationstherapie von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer vorgelegten Studie MONARCH-3 wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

Ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Zu Patientengruppe b1)

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

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen *oder*
- Anastrozol *oder*
- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

Für die Patientengruppe der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

In der zur Kombinationstherapie von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer vorgelegten Studie MONARCH-3 wurden postmenopausale Patientinnen ausschließlich im Rahmen einer initialen endokrinen Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium untersucht.

Ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

Zu Patientengruppe b2)

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

eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Für die Patientengruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

In der zur Kombinationstherapie von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer vorgelegten Studie MONARCH-3 wurden ausschließlich postmenopausale Patientinnen untersucht.

Ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

2.2 Anzahl der 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 Palbociclib zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 18. Mai 2017).

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 Verzenios® (Wirkstoff: Abemaciclib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. März 2019):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

Kosten der Arzneimittel:

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.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Abemaciclib	kontinuierlich	2 x täglich	365
Aromatasehemmer ⁵	kontinuierlich	1 x täglich	365
Für Patientenpopulationen a2 und b2 zusätzlich)			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenpopulation a1)			
Aromatasehemmer			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich	13
	<u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1 x monatlich	12

⁵ Aromatasehemmer: Anastrozol, Letrozol oder Exemestan

Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Patientenpopulation a2)			
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
LHRH ⁶ -Analoga			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
Patientenpopulation b1)			
Aromatasehemmer			
Anastrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Exemestan	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Fulvestrant	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1. Monat: 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 Ab 2. Monat: 500 mg i.m. 1 x monatlich <u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich 1 x monatlich	13 12
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Proteinkinase-Inhibitoren			
Everolimus	kontinuierlich	1 x täglich	365
Patientenpopulation b2)			
Aromatasehemmer			
Exemestan	kontinuierlich	1 x täglich	365
Letrozol	kontinuierlich	1 x täglich	365
Antiöstrogene			
Tamoxifen	kontinuierlich	1 x täglich	365
Gestagene			
Medroxyprogesteron acetat	kontinuierlich	1 x täglich	365
Megestrolacetat	kontinuierlich	1 x täglich	365
LHRH-Analoga			
Goserelin	kontinuierlich	alle 28 Tage	13

⁶ Luteinizing Hormone Releasing Hormone

Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4
-------------	----------------	-------------------	---

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abemaciclib	150 mg	300 mg	56 Tabletten	730 Tabletten
Aromatasehemmer	1 mg – 25 mg	1 mg – 25 mg	Anastrozol und Exemestan: jeweils 100 Tabletten Letrozol: 120 Tabletten	jeweils 365 Tabletten
Für Patientenpopulation a2 und b2 zusätzlich)				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1)				
Aromatasehemmer				
Anastrozol	1 mg	1 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Patientenpopulation a2)				

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Antiöstrogene				
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
LHRH-Analoga				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen
Patientenpopulation b1)				
Aromatasehemmer				
Anastrozol	1 mg	1 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Exemestan	25 mg	25 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	<u>Erstes</u> <u>Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Proteinkinase-Inhibitoren				
Everolimus	10 mg	10 mg	90 Tabletten	365 Tabletten
Patientenpopulation b2)				
Aromatasehemmer				
Exemestan	25 mg	25 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	120 Tabletten	365 Tabletten
Antiöstrogene				
Tamoxifen	20 mg	20 mg	100 Tabletten	365 Tabletten

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Gestagene				
Medroxyprogesteronacetat	500 mg	300 – 1 000 mg	100 Tabletten	365 - 730 Tabletten
Megestrolacetat	160 mg	160 mg	30 Tabletten	365 Tabletten
LHRH-Analoga				
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	3 Fertigspritzen	13 Fertigspritzen
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	2 Fertigspritzen	4 Fertigspritzen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abemaciclib	150 mg, 56 Tabletten	3 334,84 €	1,77 €	187,18 €	3 145,89 €
Anastrozol	1 mg, 100 Tabletten	77,93 € ⁷	1,77 €	5,29 €	70,87 €
Everolimus	10 mg, 90 Tabletten	6 083,30 € ⁸	1,77 €	294,98 €	5 786,55 €
Exemestan	25 mg, 100 Tabletten	127,20 € ⁷	1,77 €	9,19 €	116,24 €
Fulvestrant	250 mg, 6 Fertigspritzen	2 351,83 €	1,77 €	112,32 €	2 237,74 €
Goserelin	3,6 mg, 3 Fertigspritzen	547,46 €	1,77 €	29,70 €	515,99 €
Letrozol	2,5 mg, 120 Tabletten	83,15 € ⁷	1,77 €	5,71 €	75,67 €

⁷ Festbetrag Stufe I

⁸ Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Leuprorelin	11,25 mg, 2 Fertigspritzen	948,89 €	1,77 €	51,93 €	895,19 €
Medroxyprogesteronacetat	500 mg, 100 Tabletten	345,66 €	1,77 €	18,53 €	325,36 €
Megestrolacetat	160 mg, 30 Tabletten	471,89 €	1,77 €	25,52 €	444,60 €
Tamoxifen	20 mg, 100 Tabletten	22,13 € ⁷	1,77 €	0,88 €	19,48 €

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

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. Bürokratiekosten

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 24. Oktober 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Oktober 2018 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. Oktober 2018 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 30. Januar 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Februar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. März 2019 statt.

Mit Schreiben vom 11. März 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 8. April 2019 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 24. April 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. Oktober 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. März 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. März 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. März 2019 2. April 2019 16. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. April 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken