

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 Fulvestrant)

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 (Verzenios®) gemäß Fachinformation.....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
	2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	19
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	20
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	25
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25
	2.4 Therapiekosten	25
3.	Bürokratiekosten	31
4.	Verfahrensablauf	31

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 Fulvestrant. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib mit einem Aromatasehemmer 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 oder 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*
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung *oder*

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

- 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.

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

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.

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 einem Aromataseinhibitor) 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 Fulvestrant wie folgt bewertet:

Beschreibung der Studie MONARCH-2

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Nachweis eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie MONARCH-2 vorgelegt.

In dieser multinationalen Studie (N=669) wurden prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen, die zur Behandlung der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung noch keine endokrine Therapie erhalten hatten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden waren. Verglichen wurden die Wirkstoffkombinationen Abemaciclib + Fulvestrant (N=446) mit Placebo + Fulvestrant (N=223). Prä-/perimenopausalen Patientinnen erhielten zusätzlich einen GnRH-Agonisten zur Suppression der Ovarialfunktion.

Bezüglich der Vortherapie wurden Patientinnen eingeschlossen, bei denen eine Krankheitsprogression entweder während einer (neo)adjuvanten endokrinen Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie auftrat. Außerdem wurden Patientinnen mit Progression nach einer endokrinen Erstlinientherapie im metastasierten Stadium eingeschlossen, die zuvor später als 12 Monate nach Abschluss einer adjuvanten endokrinen Therapie progredient waren oder sich *de novo* im metastasierten Stadium befanden.

Zu Beginn der Studie wurden bis zu einer Protokolländerung auch Patientinnen eingeschlossen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten. Die Ergebnisse dieser endokrin naiven Patientinnen wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers separat ausgewertet. Hierbei handelt es sich um 44 Patientinnen, die zusätzlich zu den beschriebenen 669 Patientinnen rekrutiert wurden. Von diesen sind 36 Patientinnen postmenopausal und werden der Teilpopulation a1 zugeordnet. Es liegen für die Gruppe der endokrin naiven Patientinnen jedoch nur zu einer Auswahl der Endpunkte Auswertungen vor und diese auch nur zusammengefasst für post- und prä-/perimenopausale Patientinnen. Daher können die Ergebnisse für diese Patientinnen für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen werden.

Stratifizierungsfaktoren bei MONARCH-2 waren Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär vs. vor dem Aufnahmestopp der endokrin naiven Patientinnen zusätzlich: nicht endokrin vorbehandelt). Dabei wurde die primäre Resistenz als krankheitsfreies Intervall von ≤ 24 Monaten während einer adjuvanten endokrinen Therapie oder Progression binnen 6 Monaten während einer endokrinen Therapie für das fortgeschrittene/metastasierte Stadium definiert. Sekundäre Resistenz traf bei allen Patientinnen zu, die nicht die Kriterien für primäre Resistenz erfüllten.

Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen. Der Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm (Cross-over) war in MONARCH-2 nicht erlaubt.

In der Studie MONARCH-2 war laut dem initialen Studienprotokoll eine Startdosis von 200 mg Abemaciclib alle 12 Stunden vorgeschrieben, diese Dosierung entspricht jedoch nicht der final zugelassenen Dosierung von 150 mg alle 12 Stunden. Im Rahmen einer Protokolländerung wurde die Startdosis auf die später zugelassene Dosierung reduziert. Bezogen auf postmenopausale Patientinnen waren zu diesem Zeitpunkt bereits 27 % im

Interventionsarm und 26 % im Kontrollarm eingeschlossen worden. Jedoch erhielten die Patientinnen der Studie MONARCH-2 Abemaciclib in der höheren Dosis von 200 mg nur über einen relativ kurzen Zeitraum verglichen mit der medianen gesamten Behandlungsdauer, und es ergab sich durch die höhere Dosis auch kein maßgeblicher Einfluss auf die Dosisintensität. Es wird daher davon ausgegangen, dass die hohe Startdosis die Studienergebnisse nicht maßgeblich beeinflusst.

Die derzeit noch laufende Studie MONARCH-2 begann im August 2014 und wird multizentrisch in 145 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt vom 14.02.2017 herangezogen.

Zur separaten Betrachtung der Patientinnen der MONARCH-2 nach initialer endokriner Therapie bzw. mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

In die Studie MONARCH-2 wurden prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen eingeschlossen, die zuvor entweder noch keine endokrine Therapie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium erhalten hatten oder bereits mit einer endokrinen Therapie in diesem Stadium vorbehandelt worden waren. Die Ergebnisse der Studie wurden vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung im Rahmen einer zusammengefassten Auswertung für alle prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie alle postmenopausalen Patientinnen unabhängig davon vorgelegt, ob diese im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

Der G-BA hat bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie jedoch bezogen auf die endokrine Vortherapie in verschiedene Patientengruppen differenziert, je nachdem, ob diese zuvor im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium keine initiale endokrine Therapie erhalten haben oder sie bereits mit einer vorangegangenen endokrinen Therapie behandelt wurden. Dies erfolgte insbesondere vor dem Hintergrund der entsprechend differenzierenden Empfehlungen in nationalen und internationalen Leitlinien sowie unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der relevanten Arzneimittel (siehe auch Abschnitt 2.1.2 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie).

In der Studie MONARCH-2 hatte mit ca. 54 % der überwiegende Teil der Patientinnen die letzte vorangegangene endokrine Therapie im (neo)adjuvanten Stadium erhalten. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich bei diesen Patientinnen laut Einschlusskriterien ein kurzes krankheitsfreies Intervall und somit ein frühes Rezidiv gezeigt hatten. Der übrige Teil der Patientinnen hatte bereits eine vorangegangene endokrine Therapie für das fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium erhalten. Bei diesen Patientinnen hatten sich zuvor entweder nach erfolgreicher adjuvanter endokriner Therapie ein langes krankheitsfreies Intervall und somit ein spätes Rezidiv gezeigt oder sie befanden sich bereits *de novo* im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium.

In diesem Zusammenhang bleibt festzustellen, dass diese beiden Patientenpopulationen mit frühem bzw. spätem Rezidiv aus klinischer Sicht zu differenzieren sind. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei dem Merkmal des frühen bzw. späten Rezidivs um einen prognostischen Faktor handelt.

In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren, darunter in den Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen, sowie in den Ausführungen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird die Auffassung vertreten, dass die Gesamtheit der Patientinnen der Studie MONARCH-2 aufgrund der Krankheitsprogression entweder unter oder kurz nach (neo)adjuvanter endokriner Therapie bzw. unter endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium als „endokrin-resistent“ bezeichnet werden können, womit die Unterteilung nach Therapielinie im fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium infrage gestellt wird. Die Auswahl der endokrinen Therapie würde im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium insbesondere anhand der Art der Vortherapie und nicht nach Therapielinie erfolgen. Zudem würde die Studie MONARCH-2 in relevanten Leitlinien ausschließlich als Studie, die Patientinnen nach bereits erfolgter endokriner Therapie bezogen auf das fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium untersucht, begriffen werden.

Grundsätzlich kann der G-BA diese Argumentation nachvollziehen, sieht es jedoch aus den bereits genannten medizinischen Gründen nicht als sachgerecht an, die beiden Patientenpopulationen zusammengefasst zu betrachten.

Zudem differenziert auch das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet zwischen der Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Aus den genannten Gründen werden in der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse der Studie MONARCH-2 gemäß den entsprechenden Teilpopulationen laut festgelegter zweckmäßiger Vergleichstherapie differenziert. Die Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen wurden in der Dossierbewertung des IQWiG den Subgruppenanalysen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zum Merkmal „vorangegangene endokrine Therapie für die metastasierte / lokal fortgeschrittene Erkrankung“ (ja vs. nein) entnommen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie MONARCH-2 in den Teilpopulationen b1 und b2:

In der Studie MONARCH-2 war für die Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Fulvestrant per Studienprotokoll vorgegeben. Die Studie MONARCH-2 war im Vergleichsarm mit Fulvestrant somit auf eine einzige Therapieoption festgelegt.

Für die Teilpopulation b1 wurde vom G-BA neben mehreren zugelassenen und in den Leitlinien empfohlene Therapieoptionen Fulvestrant entsprechend der Zulassung nur eingeschränkt für postmenopausale Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogenbehandlung (in diesem Kontext: Tamoxifen bzw. Toremifen) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. In MONARCH-2 wurden postmenopausale Patientinnen, die der Teilpopulation b1 zugeordnet werden können, eingeschlossen, wenn sie einen Aromatasehemmer oder ein Antiöstrogen als vorangegangene endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten hatten. Somit hatte nur ein Teil dieser Patientinnen eine vorherige Behandlung mit einem Antiöstrogen erhalten.

Die Zulassung von Fulvestrant sieht seinen Einsatz bei Patientinnen mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie oder bei Progression der Erkrankung unter Antiöstrogen-Therapie vor. Einem entsprechenden Antrag auf eine Zulassungserweiterung für Fulvestrant auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern wurde im Jahr 2010 von der EMA⁴ aufgrund eines als nicht günstig beurteilten Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht entsprochen. Ein wiederholter Antrag auf eine entsprechende Zulassungserweiterung wurde am 29.05.2017 erneut von der EMA mit der Begründung abgelehnt, dass keine im Vergleich zum ersten Antrag neue Evidenz vorgelegt wurde (s. EPAR zu Fulvestrant^{5,6}).

In den Leitlinien wird Fulvestrant jedoch neben weiteren Wirkstoffen, z. B. Tamoxifen, als eine Behandlungsoption auch nach Vorbehandlung mit Aromatasehemmern für postmenopausale Frauen explizit empfohlen. Dieser Stellenwert von Fulvestrant in der Versorgungsrealität wurde auch in den entsprechenden Stellungnahmen von medizinischen Fachgesellschaften im vorliegenden Verfahren hervorgehoben, nach denen Fulvestrant in der vorliegenden Behandlungssituation eine neben anderen endokrinen Therapien regelhaft angewandte Therapieoption darstellt.

Für prä-/perimenopausale Patientinnen mit Progression nach endokriner Therapie wurde vom G-BA eine „endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In MONARCH-2

⁴ European Medicines Agency

⁵ European Medicines Agency. Assessment report: Faslodex. 25 Oktober 2010, Seiten 31 und 45

⁶ European Medicines Agency. Assessment report: Faslodex. 29 Mai 2017, Seite 40

wurden auch alle prä-/perimenopausalen Patientinnen ausschließlich mit Fulvestrant (plus einen GnRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) behandelt. Somit bestand für den Studienarzt keine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Therapieoptionen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in Betracht kommen. Bezüglich der vorliegenden Behandlungssituation sind keine Informationen verfügbar, in welcher Hinsicht Fulvestrant für alle Patientinnen als die geeignete endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes zu bewerten wäre. Zudem ist Fulvestrant nur für postmenopausale Patientinnen zugelassen. Jedoch stellt Fulvestrant laut Leitlinien auch für prä-/perimenopausale Patientinnen neben weiteren Wirkstoffen wie Tamoxifen zusammen mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion eine etablierte Therapieoption dar. Diese Auffassung wird auch in entsprechenden Stellungnahmen medizinischer Experten im vorliegenden Verfahren unterstützt.

Der G-BA sieht in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet und unter Würdigung entsprechender Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen im vorliegenden Verfahren einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigt, Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, als hinreichend geeigneten Komparator zu bewerten sowie die Daten aus der Studie MONARCH-2 für die Nutzenbewertung auch für die Teilpopulationen b1 und b2 heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Komparator eingesetzte Fulvestrant nicht zulassungskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über dessen Zweckmäßigkeit in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden. Eine solche Bewertung bliebe der Entscheidung nach § 35c SGB V vorbehalten.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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 Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie MONARCH-2 als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache definiert. In MONARCH-2 war das Gesamtüberleben sekundärer Endpunkt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 0,76 [95%-KI: 0,47; 1,23]; p = 0,279). 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 Fulvestrant.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie MONARCH-2 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.

Für diesen Endpunkt wurden die Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form zusammengefasster Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen vorgelegt, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

Somit liegen keine verwertbaren Daten zu diesem Endpunkt für die relevante Teilpopulation a1 vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala) und Symptomatik

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie die Symptomatik (mBPI-SFI, Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und –BR23,) erhoben. Auch für diese Endpunkte wurden die Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form zusammengefasster Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen vorgelegt, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Auswertungen mit einer angepassten Operationalisierung für die genannten Endpunkte vorgelegt, dies erfolgte jedoch ebenfalls nur in der beschriebenen zusammengefassten Darstellung. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation a1 vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und –BR23 erhoben.

Auch für die Endpunkte dieser Kategorie liegen aufgrund der beschriebenen zusammengefassten Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie in den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Unterlagen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In MONARCH-2 trat im Interventionsarm bei 99,1 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 86,8 % der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (HR: 3,11 [95%-KI: 1,59; 6,09]; $p < 0,001$).

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. In MONARCH-2 brachen hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteile von Patientinnen die Behandlung ab. Dies war wesentlich durch den Abbruch aufgrund von Progression bestimmt und resultierte in unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen. Die

Krankheitsprogression ist dabei potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieses Endpunkts.

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 Fulvestrant (HR: 3,83 [95%-KI: 2,54; 5,79]; $p < 0,001$).

Wie für den Endpunkt SUE sind auch die Ergebnisse des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse als potenziell verzerrt anzusehen.

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 Fulvestrant (HR: 4,04 [95%-KI: 1,59; 10,23]; $p = 0,002$).

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

Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht getroffen werden, da keine Daten zu den häufigen Ereignissen aus der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für die Teilpopulation a1 vorliegen. Da spezifische UE auch ausgewählt werden können, sofern sie für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind, wurde auf dieser Basis das spezifische UE Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) ausgewählt.

Es liegen jedoch weder im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch in den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Unterlagen adäquate Auswertungen zu diesem Endpunkt für die relevante Teilpopulation vor.

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

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben) 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 Fulvestrant auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, da vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und in den im Rahmen des

Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Unterlagen zusammengefasste Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen eingereicht wurden, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht. Somit liegen auch für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ keine verwertbaren Daten zu der betrachteten Teilpopulation vor.

Bei den Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bedeutsame, statistisch signifikante Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festzustellen. Zu relevanten spezifischen UE wie insbesondere der Neutropenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) lagen keine Auswertungen für die betrachtete Teilpopulation vor. 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 Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die in diesem Krankheitsstadium noch keine initiale endokrine Therapie erhielten, ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

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 Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

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

Für prä-/perimenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wurde vom G-BA „Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. In MONARCH-2 wurden alle prä-/perimenopausalen Patientinnen im Vergleichsarm mit Fulvestrant (und zusätzlich einen GnRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) behandelt. Fulvestrant ist explizit nur für postmenopausale Patientinnen zugelassen. Zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, steht hingegen mit Tamoxifen eine zugelassene und in den Leitlinien empfohlene Therapieoption zur Verfügung. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit für die Teilpopulation a2 nicht adäquat umgesetzt.

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 Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Mortalität

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in MONARCH-2 für postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR: 1,09 [95%-KI: 0,57; 2,09]; $p = 0,751$). 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 Fulvestrant.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden die Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form zusammengefasster Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen vorgelegt, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

Somit liegen zu diesem Endpunkt keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation b1 vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala) und Symptomatik

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie die Symptomatik (mBPI-SFI, Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und –BR23) erhoben.

Auch für diese Endpunkte wurden die Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form zusammengefasster Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen vorgelegt, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Auswertungen mit einer angepassten Operationalisierung für die genannten Endpunkte vorgelegt, dies erfolgte jedoch ebenfalls nur in der beschriebenen zusammengefassten Darstellung. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation b1 vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und –BR23 erhoben.

Auch für die Endpunkte dieser Kategorie liegen aufgrund der beschriebenen zusammengefassten Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie in den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Unterlagen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In MONARCH-2 trat im Interventionsarm bei 97,9 % der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 89,4 % der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist ein Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. In MONARCH-2 brachen hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteile von Patientinnen die Behandlung ab. Dies war wesentlich durch den Abbruch aufgrund von Progression bestimmt und resultierte in unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen. Die Krankheitsprogression ist dabei potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieses Endpunkts.

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 Fulvestrant (HR: 2,70 [95%-KI: 1,64; 4,43]; $p < 0,001$).

Wie für den Endpunkt SUE sind auch die Ergebnisse des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse als potenziell verzerrt anzusehen.

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 Fulvestrant (HR: 5,42 [95%-KI: 1,29; 22,85]; $p = 0,008$).

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

Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht getroffen werden, da keine Daten zu den häufigen Ereignissen aus der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für die Teilpopulation b1 vorliegen. Da spezifische UE auch ausgewählt werden können, sofern sie für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind, wurde auf dieser Basis das spezifische UE Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) ausgewählt.

Es liegen jedoch weder im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch in den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Unterlagen adäquate Auswertungen zu diesem Endpunkt für die relevante Teilpopulation vor.

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

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben) 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 Fulvestrant auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, da vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und in den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Unterlagen zusammengefasste Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen eingereicht wurden, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht. Somit liegen auch für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ keine verwertbaren Daten zu der betrachteten Teilpopulation vor.

Bei den Nebenwirkungen sind hinsichtlich der Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bedeutsame, statistisch signifikante Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festzustellen. Zu relevanten spezifischen UE wie insbesondere der Neutropenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) lagen keine Auswertungen für die betrachtete Teilpopulation vor.

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 Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie in diesem Krankheitsstadium ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

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 Fulvestrant gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Mortalität

Für das Gesamtüberleben sind für prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie der Studie MONARCH-2 aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen in der kleinen Teilpopulation von 46 Patientinnen keine Angaben bezüglich der Ereigniszeitanalyse verfügbar, da vom pharmazeutischen Unternehmer bei weniger als 10 Ereignissen keine Auswertung durchgeführt wurde.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden die Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form zusammengefasster Auswertungen für alle prä-/perimenopausalen Patientinnen vorgelegt, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob

die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.
Somit liegen zu diesem Endpunkt keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation b2 vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala) und Symptomatik

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie die Symptomatik (mBPI-SFI, Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und –BR23) erhoben.

Auch für diese Endpunkte wurden die Ergebnisse im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers in Form zusammengefasster Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen vorgelegt, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Auswertungen mit einer angepassten Operationalisierung für die genannten Endpunkte vorgelegt, dies erfolgte jedoch ebenfalls nur in der beschriebenen zusammengefassten Darstellung. Somit liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation b2 vor.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und –BR23 erhoben.

Auch für die Endpunkte dieser Kategorie liegen aufgrund der beschriebenen zusammengefassten Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie in den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Unterlagen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In MONARCH-2 trat im Interventionsarm bei 96,2 % der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 95,0 % der Patientinnen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen keine Angaben bezüglich der Ereigniszeitanalyse verfügbar, da vom pharmazeutischen Unternehmer bei weniger als 10 Ereignissen keine Auswertung durchgeführt wurde.

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 Fulvestrant (HR: 6,55 [95%-KI: 1,93; 22,30]; $p < 0,001$).

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den schweren unerwünschten Ereignissen ist ein Verzerrungspotenzial zu berücksichtigen. In MONARCH-2 brachen hohe und zwischen den Studienarmen unterschiedliche Anteile von Patientinnen die Behandlung ab. Dies war wesentlich durch den Abbruch aufgrund von Progression bestimmt und resultierte in unterschiedlichen medianen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen. Die Krankheitsprogression ist dabei potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieses Endpunkts.

Abbruch wegen UE

Auch für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE sind aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen keine Angaben bezüglich der Ereigniszeitanalyse verfügbar, da vom pharmazeutischen Unternehmer bei weniger als 10 Ereignissen keine Auswertung durchgeführt wurde.

Spezifische UE

Eine Auswahl spezifischer UEs auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen konnte nicht getroffen werden, da keine Daten zu den häufigen Ereignissen aus der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für die Teilpopulation b2 vorliegen. Da spezifische UE auch ausgewählt werden können, sofern sie für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind, wurde auf dieser Basis das spezifische UE Neutropenie (CTCAE-Grad ≥ 3) ausgewählt.

Es liegen jedoch weder im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers noch in den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Unterlagen adäquate Auswertungen zu diesem Endpunkt für die relevante Teilpopulation vor.

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

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben) und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität sind für das Gesamtüberleben bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen in der kleinen Teilpopulation von 46 Patientinnen keine Angaben zur Ereigniszeitanalyse verfügbar. Somit lassen die vorläufigen Daten für diesen Endpunkt keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant auf Basis der vorliegenden Daten nicht belegt.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, da vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier und in den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Unterlagen zusammengefasste Auswertungen für alle prä-/perimenopausalen Patientinnen eingereicht wurden, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht. Somit liegen auch für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ keine verwertbaren Daten zu der betrachteten Teilpopulation vor.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) ein bedeutsamer, statistisch signifikanter Nachteil für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festzustellen.

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen keine Angaben bezüglich der Ereigniszeitanalysen verfügbar. Zu relevanten spezifischen UE wie insbesondere der Neutropenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) lagen keine Auswertungen für die betrachtete Teilpopulation vor.

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 Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie in diesem Krankheitsstadium ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

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:

und

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

und

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

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) 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-2 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. 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 Fulvestrant vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie MONARCH-2 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2020 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie MONARCH-2 vorgelegt werden.

Hierbei ist für die Teilpopulation a1 zu berücksichtigen, dass die relevante Teilpopulation der zu Beginn der Studie MONARCH-2 bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen ist.

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 Fulvestrant 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 Fulvestrant 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 Fulvestrant 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 die Ergebnisse der derzeit noch laufenden randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In MONARCH-2 wurden Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium entweder noch keine endokrine Therapie erhalten hatten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden waren. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH-2 für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen ohne initiale endokrine Therapie aus dem Datenschnitt vom 14.02.2017 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.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, da vom

pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich zusammengefasste Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen eingereicht wurden, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Abemaciclib plus Fulvestrant in Bezug auf die schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignisse sowie auf die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Zu relevanten spezifischen UE wie insbesondere der Neutropenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) lagen keine Auswertungen für die betrachtete Teilpopulation vor.

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 Fulvestrant ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 31.12.2020 befristet. Die für vorliegende Bewertung aus der derzeit laufenden Studie MONARCH-2 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie MONARCH-2 vorgelegt werden.

Zu Patientengruppe a2)

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

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

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

Für prä-/perimenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, wurde vom G-BA „Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion“ als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In MONARCH-2 wurden alle prä-/perimenopausalen Patientinnen im Vergleichsarm mit Fulvestrant (und zusätzlich einen GnRH-Agonisten zur Ovarialsuppression) behandelt. Fulvestrant ist explizit nur für postmenopausale Patientinnen zugelassen. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde somit für die Teilpopulation a2 nicht adäquat umgesetzt.

Ein Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant 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 diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der derzeit noch laufenden randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In MONARCH-2 wurden Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium entweder noch keine endokrine Therapie erhalten hatten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden waren. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH-2 für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie aus dem Datenschnitt vom 14.02.2017 relevant.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird trotz verbleibender Unsicherheiten Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, ausnahmsweise als hinreichend geeigneter Komparator bewertet.

Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von Fulvestrant in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

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.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, da vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich zusammengefasste Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen eingereicht wurden, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich Nachteile von Abemaciclib plus Fulvestrant in Bezug auf die schweren unerwünschten Ereignisse sowie auf die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Zu relevanten spezifischen UE wie insbesondere der Neutropenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) lagen keine Auswertungen für die betrachtete Teilpopulation vor.

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 Fulvestrant ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 31.12.2020 befristet. Die für vorliegende Bewertung aus der derzeit laufenden Studie MONARCH-2 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Die finalen Ergebnisse aus der

derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie MONARCH-2 vorgelegt werden.

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 diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der derzeit noch laufenden randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In MONARCH-2 wurden Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die in diesem Krankheitsstadium entweder noch keine endokrine Therapie erhalten hatten oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt worden waren. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH-2 für die Teilpopulation der prä-/perimenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie aus dem Datenschnitt vom 14.02.2017 relevant.

Vor dem Hintergrund der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet wird trotz verbleibender Unsicherheiten Fulvestrant bzw. Fulvestrant alleine, ohne Berücksichtigung von weiteren, in der vorliegenden Behandlungssituation leitlinienkonform angezeigten endokrinen Therapien, ausnahmsweise als hinreichend geeigneter Komparator bewertet.

Hieraus können keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit von Fulvestrant in der zulassungsüberschreitenden Anwendungsform in der Regelversorgung von Versicherten in der GKV abgeleitet werden.

In der Endpunktkategorie Mortalität waren für das mediane Gesamtüberleben bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen keine Angaben verfügbar. Somit ließen die vorläufigen Daten für diesen Endpunkt keine abschließende Bewertung der Effekte auf das Gesamtüberleben zu. Finale Analysen zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen aus.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten für die relevante Teilpopulation vor, da vom pharmazeutischen Unternehmer ausschließlich zusammengefasste Auswertungen für alle postmenopausalen Patientinnen eingereicht wurden, bei denen nicht danach differenziert wurde, ob die Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bereits eine vorgegangene endokrine Therapie erhalten hatten oder nicht.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich ein Nachteil von Abemaciclib plus Fulvestrant in Bezug auf die schweren unerwünschten Ereignisse. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen keine Angaben bezüglich der Ereigniszeitanalysen verfügbar. Zu relevanten spezifischen UE wie insbesondere der Neutropenie (CTCAE-Grad 3 oder 4) lagen keine Auswertungen für die betrachtete Teilpopulation vor.

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 Fulvestrant ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Der Beschluss ist für diese Patientengruppe bis zum 31.12.2020 befristet. Die für vorliegende Bewertung aus der derzeit laufenden Studie MONARCH-2 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben sind vorläufig mit einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie MONARCH-2 vorgelegt werden.

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	Behandlungs-	Anzahl Behandlungen	Behandlungstage
-----------------	--------------	---------------------	-----------------

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	1. Monat: 2 x monatlich ab 2. Monat: 1 x monatlich	13
	<u>Folgejahr:</u> 500 mg i.m.	1 x monatlich	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
Leuprorelin	kontinuierlich	1 x alle 3 Monate	4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungsta g	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsver brauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Abemaciclib	150 mg	300 mg	56 Tabletten	730 Tabletten
Fulvestrant	250 mg	500 mg	6 Fertigspritzen	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 26 Fertigspritzen <u>Folgejahr:</u> 24 Fertigspritzen
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)				
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)				

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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
<i>Patientenpopulation b2)</i>				
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
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

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
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 € ⁸	1,77 €	5,29 €	70,87 €
Everolimus	10 mg, 90 Tabletten	6 083,30 € ⁹	1,77 €	294,98 €	5 786,55 €
Exemestan	25 mg, 100 Tabletten	127,20 € ⁸	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 € ⁸	1,77 €	5,71 €	75,67 €
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 € ⁸	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

⁸ Festbetrag Stufe I

⁹ 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.

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 11. 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 Vergleichs- therapie
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 Stellung- nahmeverfahrens
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