



## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)**

Vom 3. September 2020

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage .....</b>	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung.....</b>	<b>2</b>
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.....	25
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	26
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....	29
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29
2.4 Therapiekosten .....	30
<b>3. Bürokratiekosten .....</b>	<b>35</b>
<b>4. Verfahrensablauf .....</b>	<b>35</b>

## 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Abemaciclib (Verzenio<sup>®</sup>) erstmalig am 18. September 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. Mai 2019 wurde für die Patientenpopulationen a1) postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, b1) postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie und b2) prä- und perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie eine Befristung bis zum 31. Dezember 2020 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 5. Dezember 2019 durch eine Befristung bis zum 15. März 2020 verkürzt.

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 16. März 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 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 Methoden<sup>1</sup> 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 (Verzenio) 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:

Der Beschluss vom 3. September 2020 bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in den Teilpopulationen: a1) Postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, b1) Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie und b2) Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

---

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

b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs 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
- 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) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs 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:

Ribociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer):  
Beschluss vom 20. August 2020

Ribociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 20. August 2020

Ribociclib (Kombination mit Fulvestrant, Kombination mit einem Aromatasehemmer):  
Beschluss vom 4. Juli 2019

Abemaciclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer): Beschluss vom 2. Mai 2019

Abemaciclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 2. Mai 2019

Palbociclib (Kombination mit Fulvestrant): Beschluss vom 22. März 2019

Palbociclib (Kombination mit einem Aromatasehemmer und Kombination mit Fulvestrant): 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 Reviews<sup>2</sup> und der darin umfassten Studie FIRST<sup>3</sup> wird hinsichtlich des Gesamtüberlebens ein Vorteil von Fulvestrant gegenüber dem Aromatasehemmer Anastrozol beschrieben. Auch in internationalen Leitlinien stellt die Monotherapie mit

---

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

<sup>3</sup> Elles 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.

Fulvestrant eine empfohlene Behandlungsoption für die initiale endokrine Therapie dar. Fulvestrant ist in dieser Behandlungssituation für postmenopausale Patientinnen zugelassen, die keine vorhergehende endokrine Therapie erhalten haben oder mit Rezidiv während oder nach adjuvanter Antiöstrogen-Therapie.

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 perimenopausale 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 Zulassung und Dosierungsangaben der Fachinformation der Wirkstoffe zu berücksichtigen und Abweichungen gesondert zu begründen.

Für den CDK 4/6-Inhibitor Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie wurde 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.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei prä-/perimenopausalen Frauen (a2) und nach vorangegangener endokriner Therapie bei sowohl postmenopausalen Frauen (b1) als auch bei prä-/perimenopausalen Frauen (b2) konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Ribociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen wurde in der Neubewertung nach Fristablauf ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (Beschluss vom 20. August 2020).

Für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie und nach vorangegangener endokriner Therapie jeweils bei prä-/perimenopausalen Frauen konnte mit Beschluss vom 4. Juli 2019 kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Für Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant wurde in der Neubewertung nach Fristablauf mit Beschluss vom 20. August 2020 für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie (a1) ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für die Patientenpopulation der postmenopausalen Frauen nach vorangegangener endokriner Therapie (b1) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer konnte durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 2. Mai 2019 wurde bis 31.12.2022 befristet.

Basierend auf diesen bislang durchgeführten Nutzenbewertungen kommen die CDK 4/6-Inhibitoren Palbociclib und Abemaciclib in den jeweiligen Kombinationen nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Dies trifft ebenfalls zu für den CDK 4/6-Inhibitor Ribociclib in den jeweiligen Kombinationen bei prä-/perimenopausalen Frauen. Hinsichtlich der Ergebnisse aus dem erst vor kurzem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib in den jeweiligen Kombinationen bei postmenopausalen Frauen (Beschlüsse vom 20. August 2020) wurde für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem vorliegenden Beschluss keine Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

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.

Bezüglich der ausführlichen Argumentation wird auf das zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen.

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**

Evidenzgrundlage:

#### Studie MONARCH-2

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo in Kombination mit Fulvestrant hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse des aktuellsten Datenschnitts der randomisierten, doppelblinden kontrollierten Phase-III-Studie MONARCH-2 vorgelegt, welche bereits aus der vorangegangenen Nutzenbewertung von Abemaciclib im vorliegenden Anwendungsgebiet bekannt ist.

In dieser multinationalen Studie (N=713) 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-/perimenopausale 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 zu diesem Zeitpunkt bereits eingeschlossenen, endokrin-naiven Patientinnen (n=44) hatte der pU in der Intention-to-treat-Population sowie in der Erstbewertung in seiner Analyse nicht eingeschlossen, in der aktuellen Bewertung aber berücksichtigt.

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  $\leq 24$  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.

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 3. Datenschnitt vom 20.06.2019 herangezogen, welcher der geplanten finalen Analyse zugrunde liegt.

#### 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 höchstens einer endokrinen Therapielinie in diesem Stadium vorbehandelt worden waren.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt anhand dieser Studie erneut eine Bewertung des Zusatznutzens für die Gesamtheit der Patientinnen vor, ohne dabei zwischen den Therapielinien gemäß Fragestellungen A und B zu unterscheiden. Allerdings stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse separat für die Fragestellungen A1, B1 und B2 ergänzend dar. Der G-BA hat bei seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezogen auf die endokrine Vortherapie in verschiedenen 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. Für die Argumentation, die dieser Einschätzung zugrunde liegt, wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib (in Kombination mit Fulvestrant) mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen. Für die vorliegende Bewertung werden daher die Auswertungen der jeweiligen Teilpopulationen herangezogen.

#### 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.

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.

Zu dieser Einschätzung zugrundeliegenden Argumentation wird auf die zurückliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Palbociclib mit Beschluss vom 22. März 2019 und Abemaciclib mit Beschluss vom 2. Mai 2019 verwiesen.

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.

#### Studie MONARCH plus

Bei der Studie MONARCH plus handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+Placebo) verglichen wird. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren.

Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B (Abemaciclib plus Fulvestrant versus Placebo plus Fulvestrant) der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Studie enthält Patientinnen, die entweder für die Fragestellung A1 oder für die Fragestellung B1 relevant sind. Es ist unklar, wie sich die eingeschlossenen Patientinnen auf die beiden Teilpopulationen verteilen. Getrennte Auswertungen liegen nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Bei der MONARCH plus-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher sind die Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 29.03.2019 verfügbar. Das Studienende und damit auch die finale Auswertung der Studie sind für November 2020 geplant.

Im Dossier für die Nutzenbewertung identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Studie MONARCH plus, schließt diese jedoch nicht in den bewertungsrelevanten Studienpool mit ein. Dementsprechend liegen in Modul 4 des Dossiers für die Studie MONARCH plus keine

Auswertungen vor. Der entsprechende Studienbericht wurde vom pharmazeutischen Unternehmer lediglich im Modul 5 hinterlegt, dieser enthält jedoch keine differenzierenden Auswertungen für die Teilpopulationen a1 und b1, welche für die vorliegende Bewertung erforderlich sind.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet den Ausschluss der Studie MONARCH plus damit, dass es sich um eine laufende Studie handelt, für die noch keine finalen Ergebnisse verfügbar seien und dass die Daten dieser Studie mit nahezu ausschließlich asiatischen Patientinnen keine zusätzlich relevante Evidenz für die vorliegende Nutzenbewertung liefern würde. Das IQWiG führt hierzu in seiner Dossierbewertung aus, dass es die Begründung des pharmazeutischen Unternehmers für nicht sachgerecht hält, da bereits ein erster Datenschnitt ausgewertet und veröffentlicht wurde und die Herkunft der Patientinnen per se kein Ausschlussgrund sei. Vom IQWiG wird die Studie MONARCH plus als relevant für die Nutzenbewertung in den Teilpopulationen a1 und b1 eingestuft und somit konstatiert, dass der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vorgelegte Studienpool unvollständig ist. Somit wurden in die Nutzenbewertung des IQWiG sowohl die Studie MONARCH-2 als auch die Studie MONARCH plus eingeschlossen.

Trotz der in der Dossierbewertung des IQWiG deutlich vorgetragenen Kritik an dem Ausschluss der Studie MONARCH plus hat der pharmazeutische Unternehmer auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahren keine differenzierenden Auswertungen zu den Teilpopulationen a1 und b1 aus der Studie MONARCH plus vorgelegt, die eine weitergehende Beurteilung für die vorliegende Bewertung ermöglicht hätten.

Vom G-BA wird die Kritik des IQWiG an der Aufbereitung der vorhandenen Evidenz durch den pharmazeutischen Unternehmer im Grundsatz geteilt. Unter Berücksichtigung des Umfangs und der Aussagekraft der vorliegenden Datenlage, insbesondere der nun vorliegenden finalen Analyse zur Studie MONARCH-2, wird eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens in den Teilpopulationen a1 und b1 trotz des Fehlens entsprechender Auswertungen aus der MONARCH plus-Studie nicht für gänzlich unmöglich gehalten. Allerdings ergibt sich dadurch eine relevante Unsicherheit in der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den Teilpopulationen a1 und b1, die in die Aussagesicherheit mit eingeht.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abemaciclib 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:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

#### 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.

#### 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.

Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

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-2 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 Ergebnisse zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Armsymptome, Brustsymptome und Diarrhoe (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede allein in dem Endpunkt soziale Funktion.

Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). 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. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde 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.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte 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-2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

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 zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte und um  $\geq 10$  Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Analysen von Mittelwertunterschieden wurden nicht vorgelegt.

Die Responderanalysen wurden vom IQWiG nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies 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. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

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 den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte bzw. um  $\geq 10$  Punkte war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe jeweils statistisch signifikant verlängert.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands ein Vorteil vor.

## *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben

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).

Für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen, Obstipation, Armsymptome und Brustsymptome zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Für den Endpunkt Armsymptome liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant.

Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Lebensqualität

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

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

Für den Endpunkt soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich somit ein Vorteil in nur einer Skala feststellen.

## Nebenwirkungen

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

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In MONARCH-2 trat im Interventionsarm bei 98,8 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 91,4 % der Patientinnen.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Es zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad  $\geq 3$  ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

### *Abbruch wegen UE*

Ein Therapieabbruch war in MONARCH-2 definiert als Beendigung der Therapie mit Abemaciclib bzw. Placebo. In der Studie war es nicht erlaubt, nur die Behandlung mit Fulvestrant abzubrechen. Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

### *Spezifische UE*

Da keine Ereigniszeitanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, die für eine adäquate Bewertung der spezifischen UE notwendig wären, können lediglich zur Verfügung gestellten Informationen zur Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis und daraus jeweils berechnete Patientenanteile herangezogen werden. Für die spezifischen UE Neutropenie und Diarrhoe, jeweils mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , ergeben sich jeweils deutlich höhere Patientenanteile in der Behandlungsgruppe Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu den Patientenanteilen in der Kontrollgruppe Fulvestrant und Placebo.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation a1 liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Morbidität lässt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein Vorteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant feststellen. Für die Symptomatik lassen sich insgesamt sowohl Vorteile in den Endpunkten Übelkeit / Erbrechen, Obstipation, Armsymptome und Brustsymptome als auch ein Nachteil für den Endpunkt Diarrhö für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil vor.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.

In einer Abwägungsentscheidung des Vorteils in der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

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 für Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu 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.

Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

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-2 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 Ergebnisse zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Übelkeit, Erbrechen, und Schmerzen (EORTC QLQ-C30). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23) zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten globaler Gesundheitszustand, emotionale und körperliche Funktion.

Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). 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. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progression mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.



### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde 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.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte 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-2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

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 zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte und um  $\geq 10$  Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Analysen von Mittelwertunterschieden wurden nicht vorgelegt.

Die Responderanalysen wurden vom IQWiG nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies 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. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

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 den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands kein Vorteil vor.

## *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben.

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).

Für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen und Schmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant.

Für den Endpunkt Schlaflosigkeit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten  $\geq 65$  Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib plus Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patienten  $< 65$  Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Lebensqualität

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

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

Die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands und bis zur Verschlechterung der körperlichen Funktion und der emotionalen Funktion war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

## Nebenwirkungen

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

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In MONARCH-2 trat im Interventionsarm bei 97,9 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 89,4 % der Patientinnen.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

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

### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Es zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad  $\geq 3$  ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

### *Abbruch wegen UE*

Ein Therapieabbruch war in MONARCH-2 definiert als Beendigung der Therapie mit Abemaciclib bzw. Placebo. In der Studie war es nicht erlaubt, nur die Behandlung mit Fulvestrant abzubrechen.

Für die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

### *Spezifische UE*

Da keine Ereigniszeitanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, die für eine adäquate Bewertung der spezifischen UE notwendig wären, können lediglich zur Verfügung gestellten Informationen zur Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis und daraus jeweils berechnete Patientenanteile herangezogen werden. Für die spezifischen UE Neutropenie und Diarrhoe jeweils mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ergeben sich jeweils deutlich höhere Patientenanteile in der Behandlungsgruppe Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu den Patientenanteilen in der Kontrollgruppe Fulvestrant und Placebo.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation b1 liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand und Schmerz), Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONARCH-2-Studie ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich bezüglich der Symptomatik für die Endpunkte Übelkeit / Erbrechen und Schmerzen jeweils statistisch signifikante und bedeutsame Vorteile zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Insgesamt wird für die Endpunktkategorie Morbidität unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller Endpunkte der Kategorie ein Vorteil festgestellt.

Aufgrund der statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Abemaciclib und Fulvestrant im Vergleich zu Placebo und Fulvestrant für die Endpunkte globaler Gesundheitszustand, emotionale und körperliche Funktion wird für die Endpunktkategorie Lebensqualität insgesamt ein bedeutsamer Vorteil abgeleitet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche wegen UE vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben, gestützt durch die positiven Effekte in den Endpunktkategorien

Morbidität und Lebensqualität, insgesamt die Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt. Für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten doppelblinden Phase III-Studie MONARCH-2. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Bewertungsrelevante Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass entsprechende Auswertungen zur Teilpopulation b1 aus der MONARCH plus-Studie fehlen (siehe obenstehende Ausführungen zur Studie MONARCH plus).

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

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 prä- und perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

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.

Das PFS war in der Abemaciclib-Behandlungsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe statistisch signifikant verlängert.

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-2 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 Ergebnisse zum PFS werden die vorliegenden Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind im vorliegenden Fall von Relevanz, da eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und / oder Lebensqualität assoziiert sein kann.

Die Daten zur Morbidität zeigen statistisch signifikante Unterschiede in den Endpunkten Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen Behandlung (EORTC QLQ-C30; QLQ-BR23). Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Beobachtungsdauer der entsprechenden Endpunkte in der Studie MONARCH-2 umfasst den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage). 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. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich jedoch nicht hinreichend beurteilen, inwieweit die in der Studie MONARCH-2 radiologisch bestimmten Progresses mit einer Veränderung der Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

### *Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie*

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde 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.

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers fehlen detaillierte 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-2 im Rahmen des Nutzendossiers zu Abemaciclib post-hoc definiert.

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 zu diesem Endpunkt, die dazu führen, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Erhebung erfolgte während der Behandlung regelmäßig, zum Behandlungsende sowie 30 Tage nach Behandlungsende zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung der Nebenwirkungen. Es erfolgte weiterhin eine Erhebung über das Behandlungsende hinaus bis zur Progression, sofern die Behandlung vor Progression abgebrochen wurde.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die betrachtete Teilpopulation Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  Punkte und um  $\geq 10$  Punkte des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert vor. Analysen von Mittelwertunterschieden wurden nicht vorgelegt.

Die Responderanalysen wurden vom IQWiG nicht herangezogen, da die der Herleitung der Minimal important difference MID zugrundeliegende Studie (Pickard et al., 2007) vom IQWiG als nicht mehr geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies 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. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

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 den Gesundheitszustand herangezogen.

In den Responderanalysen zeigt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand sowohl bei einer MID von 7 Punkten als auch bei einer MID von 10 Punkten kein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Es liegt somit hinsichtlich des Gesundheitszustands kein Vorteil vor.

## Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie MONARCH-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-BR23 erhoben.

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).

Für die Endpunkte Obstipation und Nebenwirkungen der systemischen Behandlung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings ist jeweils das Ausmaß des Effekts gering bei zudem insgesamt wenigen Ereignissen, weshalb allein hierauf basierend kein Vorteil in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse für die Symptomatik abgeleitet werden kann.

Für den Endpunkt „Belastung durch Haarausfall“ liegen keine verwertbaren Daten vor. Für alle weiteren Endpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Lebensqualität

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

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

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

## Nebenwirkungen

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

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

In MONARCH-2 trat im Interventionsarm bei 96,2 % der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten hatten, ein unerwünschtes Ereignis auf, im Vergleichsarm waren es 95,0 % der Patientinnen.

### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

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

### *Schwere UE (CTCAE Grad $\geq 3$ )*

Es zeigte sich bezüglich der Zeit bis zum Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad  $\geq 3$  ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant.

### *Abbruch wegen UE*

Ein Therapieabbruch war in MONARCH-2 definiert als Beendigung der Therapie mit Abemaciclib bzw. Placebo. In der Studie war es nicht erlaubt, nur die Behandlung mit Fulvestrant abzubrechen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Spezifische UE*

Da keine Ereigniszeitanalysen vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wurden, die für eine adäquate Bewertung der spezifischen UE notwendig wären, können lediglich zur Verfügung gestellten Informationen zur Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen Ereignis und daraus jeweils berechnete Patientenanteile herangezogen werden. Für die spezifischen UE Neutropenie und Diarrhoe, jeweils mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ , ergeben sich jeweils deutlich höhere Patientenanteile in der Behandlungsgruppe Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu den Patientenanteilen in der Kontrollgruppe Fulvestrant und Placebo.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Teilpopulation b2 liegen aus der Studie MONARCH-2 Ergebnisse im Vergleich zu Fulvestrant zur Mortalität (Gesamtüberleben), zur Morbidität (Symptomatik, Schmerz und Gesundheitszustand), zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen liegen statistisch signifikante und bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) vor. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Diarrhoe und Neutropenie, jeweils vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , jeweils Nachteile von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. Das Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib unterscheidet sich insgesamt deutlich von dem Nebenwirkungsprofil einer endokrinen Therapie. Die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhoe und Neutropenien, haben in Studien unter den Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant erhielten, sehr häufig zur Einnahmeverzögerung oder zu einer Unterbrechung der Medikation geführt.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie 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:

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.

Aus der MONARCH plus-Studie fehlt eine Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen a1 und b1 bzw. eine für diese Teilpopulationen differenzierende Auswertung. Außerdem stehen finale Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der derzeit noch laufenden Studie MONARCH plus noch aus, die für November 2020 erwartet werden.

Vor dem 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 plus in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35 a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juni 2021 als angemessen erachtet.

##### Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier die Studienergebnisse aus der finalen Auswertung zu der derzeit laufenden Studie MONARCH plus zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1 umfassen. Gemäß der Dossievorlage soll eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden. Für die Studie MONARCH 2 sollen die verfügbaren Ergebnisse zu dem aktuellsten Datenschnitt für das Dossier herangezogen 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 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 erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Abemaciclib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 02.05.2019. Die Bewertung bezieht sich ausschließlich auf den Einsatz von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs bei folgenden Patientenpopulationen:

a1) Postmenopausale 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 Teilpopulation a1)

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

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In dieser multinationalen Studie (N=713) 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. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH2-Studie für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen ohne initiale endokrine Therapie aus dem Datenschnitt vom 20.06.2019 relevant.

Zu der Studie MONARCH plus, eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen wird und die hier relevante Patientenpopulation miteinschließt, wurden vom pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Teilpopulation keine differenzierenden Auswertungen vorgelegt. Diese Auswertungen wären jedoch für eine weitergehende Beurteilung zu den Ergebnissen aus der Studie MONARCH plus erforderlich gewesen, womit sich eine bewertungsrelevante Unsicherheit ergibt.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand liegt für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil vor.

In der Gesamtbetrachtung aller Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lässt sich insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Therapieabbrüche wegen UE sowie im Detail Nachteile bei spezifischen unerwünschten Ereignissen.

In einer Abwägungsentscheidung des Vorteils in der Endpunktkategorie Morbidität gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen

Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initialer endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

Durch die fehlenden Auswertungen zur MONARCH plus Studie differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1 ergibt sich eine relevante Unsicherheit in der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse in der Teilpopulation a1. Da aufgrund dieser relevanten Unsicherheit die Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden können, ist der Beschluss bis zum 1. Juni 2021 befristet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier die Studienergebnisse aus der finalen Auswertung zu der derzeit laufenden Studie MONARCH plus zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1 umfassen. Gemäß der Dossievorlage soll eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden. Für die Studie MONARCH 2 sollen die verfügbaren Ergebnisse zu dem aktuellsten Datenschnitt für das Dossier herangezogen werden.

#### Zu Teilpopulation b1)

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

Eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit von 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 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 Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In dieser multinationalen Studie (N=713) 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. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH2-Studie für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen mit vorangegangener endokrine Therapie aus dem Datenschnitt vom 20.06.2019 relevant.

Zu der Studie MONARCH plus, eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen wird und die hier relevante Patientenpopulation miteinschließt, wurden vom pharmazeutische Unternehmer für die vorliegende Teilpopulation keine differenzierenden Auswertungen vorgelegt. Diese Auswertungen wären jedoch für eine weitergehende Beurteilung zu den Ergebnissen aus der Studie MONARCH plus erforderlich gewesen, womit sich eine bewertungsrelevante Unsicherheit ergibt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich in der MONARCH-2-Studie ein Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant.

In der Endpunktkategorie Morbidität wird ein Vorteil von Abemaciclib und Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant festgestellt.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt ein bedeutsamer Vorteil abgeleitet.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich der Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Therapieabbrüche wegen UE sowie im Detail Nachteile bezüglich spezifischer unerwünschter Ereignisse.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass durch den Vorteil im Gesamtüberleben, gestützt durch die positiven Effekte in den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität, insgesamt die Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber den bedeutsamen Nachteilen bei den Nebenwirkungen überwiegt.

Für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben, wird in der Gesamtschau ein geringer Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant festgestellt.

Insbesondere aufgrund bewertungsrelevanter Unsicherheiten, die sich aus dem Fehlen von entsprechenden Auswertungen zur Teilpopulation b1 aus der MONARCH plus-Studie ergeben, wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Durch die fehlenden Auswertungen zur MONARCH plus Studie differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1 ergibt sich eine relevante Unsicherheit in der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse in der Teilpopulation b1. Da aufgrund dieser relevanten Unsicherheit die Ergebnisse nicht abschließend bewertet werden können, ist der Beschluss bis zum 1. Juni 2021 befristet. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll das Dossier die Studienergebnisse aus der finalen Auswertung zu der derzeit laufenden Studie MONARCH plus zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, differenziert nach den Teilpopulationen a1 und b1 umfassen. Gemäß der Dossievorlage soll eine metanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien geprüft und, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen, zusätzlich eine entsprechende Metaanalyse vorgelegt werden. Für die Studie MONARCH 2 sollen die verfügbaren Ergebnisse zu dem aktuellsten Datenschnitt für das Dossier herangezogen werden.

#### Zu Teilpopulation 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 Ergebnisse aus der randomisierten, kontrollierten Studie MONARCH-2 vor, in der Abemaciclib plus Fulvestrant mit Placebo plus Fulvestrant verglichen werden. In dieser multinationalen Studie (N=713) 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. Hier sind die Ergebnisse der MONARCH2-Studie für die Teilpopulation der prä-/perimenopausalen Frauen mit vorangegangener endokrine Therapie aus dem Datenschnitt vom 20.06.2019 relevant.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Endpunktkategorie Morbidität sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lassen sich insgesamt weder Vorteile noch Nachteile für die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu Nebenwirkungen zeigen sich bedeutsame Nachteile für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant hinsichtlich des Endpunkts schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und im Detail Nachteile bezüglich spezifischer unerwünschter Ereignisse.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von prä-/perimenopausalen Frauen mit HR+ und HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie ein Zusatznutzen gegenüber Fulvestrant nicht belegt ist.

## **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 geringfügigen Abweichungen in den Patientenzahlen im Vergleich zum benannten Palbociclib-Beschluss ergeben sich lediglich durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Brustkrebs in Deutschland sowie durch die Berücksichtigung des aktuellen Anteils der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation von 87,7%.

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: 2. Juni 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/verzenios-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/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. August 2020).

### Behandlungsdauer:

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

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Abemaciclib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<b>plus Fulvestrant</b>				
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15) ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1	13
<b>b2) zzgl. LHRH-Analogon</b>				
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4	1	4
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Patientenpopulation a1)</b>				
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1 und 15)	13	1	13

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	ab Zyklus 2: 1 x monatlich			
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b1)				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Anastrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Fulvestrant	kontinuierlich, Zyklus 1: 1 x an Tag 1, 15) ab Zyklus 2: 1 x monatlich	13	1	13
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Everolimus + Exemestan				
Everolimus	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b2)				
Tamoxifen	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Letrozol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Exemestan	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Megestrol	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Medroxyprogesteron	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
zzgl. LHRH-Analogen				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Goserelin	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Leuprorelin	1 x alle 3 Monate	4	1	4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abemaciclib	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
plus Fulvestrant					
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
b2) zzgl. LHRH-Analogon					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1)					
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg -
Patientenpopulation b1)					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Anastrozol	1 mg	1 mg	1 x 1 mg	365	365 x 1 mg
Fulvestrant	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	13	26 x 250 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Everolimus + Exemestan					



Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Everolimus	10 mg	10 mg	1 x 10 mg	365	365 x 10 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Patientenpopulation b2)					
Tamoxifen	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	365	365 x 20 mg
Letrozol	2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	365	365 x 2,5 mg
Exemestan	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Megestrol	160 mg	160 mg	1 x 160 mg	365	365 x 160 mg
Medroxyprogesteron	300 mg - 1000 mg	300 mg - 1000 mg	1 x 500 mg - 2 x 500 mg	365	365 x 500 mg - 730 x 500 mg
zzgl. LHRH-Analogen					
Goserelin	3,6 mg	3,6 mg	1 x 3,6 mg	13	13 x 3,6 mg
Leuprorelin	11,25 mg	11,25 mg	1 x 11,25 mg	4	4 x 11,25 mg

#### Kosten:

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

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Abemaciclib	168 FTA	7.086,87 €	1,77 €	411,92 €	6.673,18 €
Fulvestrant	6 ILO	2.024,98 €	1,77 €	98,88 €	1.924,33 €
<b>b2) zzgl. LHRH-Analogen</b>					
Goserelin	3 IMP	533,72 €	1,77 €	29,70 €	502,25 €
Leuprorelin	2 RMS	951,72 €	1,77 €	53,44 €	896,51 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Anastrozol <sup>4</sup>	100 FTA	55,83 €	1,77 €	3,66 €	50,40 €
Letrozol <sup>4</sup>	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Exemestan <sup>4</sup>	100 FTA	124,05 €	1,77 €	9,19 €	113,09 €
Tamoxifen <sup>4</sup>	100 FTA	21,63 €	1,77 €	0,88 €	18,98 €
Letrozol <sup>4</sup>	120 FTA	59,86 €	1,77 €	3,98 €	54,11 €
Fulvestrant	6 ILO	2.024,98 €	1,77 €	98,88 €	1.924,33 €
Everolimus	90 TAB	4.449,81 €	1,77 €	220,66 €	4.227,38 €
Megestrol	30 TAB	481,50 €	1,77 €	26,74 €	452,99 €
Medroxyprogesteron	100 TAB	346,53 €	1,77 €	19,07 €	325,69 €
Goserelin	3 IMP	533,72 €	1,77 €	29,70 €	502,25 €
Leuprorelin	2 RMS	951,72 €	1,77 €	53,44 €	896,51 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IMP = Implantat; ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; RMS = Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020

### 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

<sup>4</sup> Festbetrag

(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 10. Dezember 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 16. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abemaciclib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. März 2020 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 10. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juli 2020 statt.

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 25. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Dezember 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. August 2020 18. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken