



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

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

Vom 20. Oktober 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Oktober 2022 (BAnz AT 25.11.2022 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Abemaciclib gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Nutzenbewertungsverfahren fasst mehrere Beschlüsse
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Abemaciclib

Beschluss vom: 20. Oktober 2022
In Kraft getreten am: 20. Oktober 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. April 2022):

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Oktober 2022):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Tamoxifen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber einer endokrinen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE. Im Detail Nachteile in spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-51) und dem Addendum (A22-96), sofern nicht anders indiziert.

Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgöße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Relevante Teilpopulation: Prämenopausale Frauen

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	553	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (3,1)	535	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (2,1)	1,46 [0,69; 3,13]; 0,322 ^{b,c}

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert ^d
Rezidive					
Rezidivrate	553	45 (8,1)	535	81(15,1)	0,54 [0,38; 0,76]; < 0,001
lokales Brustkrebsrezidiv	553	4 (0,7)	535	10 (1,9)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	553	2 (0,4)	535	3 (0,6)	–
Fernrezidiv	553	36 (6,5)	535	62 (11,6)	–

kontralateraler invasiver Brustkrebs	553	1 (0,2)	535	4 (0,7)	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	553	2 (0,4)	535	3 (0,6)	–
Tod ohne Rezidiv	553	0 (0)	535	0 (0)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
krankheitsfreies Überleben ^e	553	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (8,1)	535	n. e. [n. b.; n. b.] 81 (15,1)	0,52 [0,36; 0,74]; < 0,001 ^{b, c}

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^g (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^g (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
Symptomatik (FACIT-Fatigue)^h							
	476	40,35 (9,18)	-0,86 (0,28)	467	40,33 (8,84)	0,75 (0,28)	-1,60 [-2,39; -0,82]; < 0,001; -0,26 [-0,39; -0,13]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)ⁱ							
	478	77,47 (15,05)	1,92 (0,47)	471	78,50 (15,39)	0,75 (0,28)	-0,59 [-1,91; 0,73]; 0,380

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^g (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^g (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
FACT-B (Gesamtscore)^j							
	489	106,47 (17,11)	-1,53 (0,54)	477	105,86 (17,26)	1,13 (0,55)	-2,67 [-4,18; -1,15]; < 0,001; -0,22 [-0,35; -0,10]
FACT-G (Gesamtscore)^k (ergänzend dargestellt)							
	490	83,37 (13,41)	-1,70 (0,44)	477	82,84 (13,77)	0,32 (0,44)	-2,02 [-3,24; -0,80]; 0,001; -0,21 [-0,33; -0,08]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	553	543 (98,2)	535	465 (86,9)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	553	63 (11,4)	535	39 (7,3)	1,56 [1,07; 2,29]; 0,021
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	553	244 (44,1)	535	73 (13,6)	3,23 [2,56; 4,08]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^l					
	553	69 (12,5)	535	6 (1,1)	11,13 [4,87; 25,41]; < 0,001
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (schwere UEs ^m)	553	42 (7,6)	535	6 (1,1)	6,77 [2,90; 15,80]; < 0,001

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	553	310 (56,1)	535	165 (30,8)	1,82 [1,57; 2,11]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	553	78 (14,1)	535	32 (6,0)	2,36 [1,59; 3,50]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs)	553	157 (28,4)	535	74 (13,8)	2,05 [1,60; 2,63]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	553	496 (89,7)	535	177 (33,1)	2,71 [2,40; 3,07]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^m)	553	30 (5,4)	535	2 (0,4)	14,51 [3,49; 60,42]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	553	220 (39,8)	535	107 (20,0)	1,99 [1,63; 2,42]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	553	62 (11,2)	535	8 (1,5)	7,50 [3,63; 15,51]; < 0,001
Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs) ⁿ	553	14 (2,5)	535	1 (0,2)	13,54 [1,79; 102,64]; < 0,001

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
^b Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test
^c p-Wert: z-Test
^d Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés et al.²)
^e Einzelkomponenten siehe Rezidive
^f Diejenigen der prämenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (553 vs. 535), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen
^g MIMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pharmazeutischem Unternehmer formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patientinnen beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.
^h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).
ⁱ Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).
^j Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor.
^k Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor.

^l Abbruch mindestens eines der Medikamente

^m operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

ⁿ umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BCS = brustkrebsspezifische Subskala; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EWB = emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB = Funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; PWB = körperliches Wohlbefinden; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB = soziales/familiales Wohlbefinden; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑	Vorteil bei der Vermeidung von Rezidiven (Rezidivrate und krankheitsfreies Überleben).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in den Endpunkten SUE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UE. Im Detail überwiegend Nachteile in spezifischen UE.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgröße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Relevante Teilpopulation: Postmenopausale Frauen

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	1284	n. e. [n. b.; n. b.] 54 (4,2)	1264	n. e. [n. b.; n. b.] 58 (4,6)	0,94 [0,65; 1,36]; 0,738 ^{b, c}

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	RR [95 %-KI] p-Wert ^d
Rezidive					
Rezidivrate	1284	122 (9,5)	1264	165 (13,1)	0,73 [0,58; 0,91]; 0,005
lokales Brustkrebsrezidiv	1284	13 (1,0)	1264	12 (0,9)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1284	8 (0,6)	1264	12 (0,9)	–
Fernrezidiv	1284	74 (5,8)	1264	117 (9,3)	–

kontralateraler invasiver Brustkrebs	1284	3 (0,2)	1264	7 (0,6)	–
sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	1284	13 (1,0)	1264	12 (0,9)	–
Tod ohne Rezidiv	1284	14 (1,1)	1264	9 (0,7)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patientinnen mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
krankheitsfreies Überleben ^e	1284	n. e. [n. b.; n. b.] 122 (9,5)	1264	n. e. [n. b.; n. b.] 165 (13,1)	0,74 [0,58; 0,93]; 0,010 ^{b,a,c}

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^g (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^g (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
Symptomatik (FACIT-Fatigue)^h							
	1075	40,22 (9,39)	-1,16 (0,19)	1077	39,54 (9,58)	0,47 (0,19)	-1,63 [-2,16; -1,10]; < 0,001; -0,26 [-0,34; -0,17]
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)ⁱ							
	1090	78,16 (16,34)	-0,21 (0,31)	1092	78,53 (14,92)	1,25 (0,31)	-1,46 [-2,33; -0,59]; 0,001; -0,14 [-0,23; -0,06]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie			Endokrine Therapie			Intervention vs. Kontrolle
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^g (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW ^g (SE)	Differenz Δ [95 %-KI]; p-Wert; SMD [95 %-KI]
FACT-B (Gesamtscore)^j							
	1105	108,31 (18,20)	-2,08 (0,37)	1110	107,72 (17,91)	-0,10 (0,37)	-1,98 [-3,00; -0,96]; < 0,001; -0,16 [-0,25; -0,08]
FACT-G (Gesamtscore)^k (ergänzend dargestellt)							
	1107	84,38 (14,38)	-2,29 (0,30)	1110	83,96 (14,16)	-0,75 (0,29)	-1,54 [-2,35; -0,72]; < 0,001; -0,16 [-0,24; -0,07]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^d
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	1283	1260 (98,2)	1265	1119 (88,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	1283	200 (15,6)	1265	123 (9,7)	1,60 [1,30; 1,98]; < 0,001
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	1283	645 (50,3)	1265	213 (16,8)	2,99 [2,61; 3,41]; < 0,001
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^l					
	1283	282 (22,0)	1265	14 (1,1)	19,86 [11,68; 33,78]; < 0,001

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, schwere UEs ^m)	1283	257 (20,0)	1265	7 (0,6)	36,20 [17,15; 76,39]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	1283	150 (11,7)	1265	34 (2,7)	4,35 [3,02; 6,26]; < 0,001
Arthralgie (PT, UEs)	1283	342 (26,7)	1265	488 (38,6)	0,69 [0,62; 0,77]; < 0,001
Schwindelgefühl (PT, UEs)	1283	137 (10,7)	1265	83 (6,6)	1,63 [1,25; 2,11]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	1283	195 (15,2)	1265	66 (5,2)	2,91 [2,23; 3,81]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	1283	1142 (89,0)	1265	408 (32,3)	2,76 [2,54; 3,00]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^m)	1283	125 (9,7)	1265	2 (0,2)	61,62 [15,28; 248,59]; < 0,001
Fatigue (PT, schwere UEs ^m)	1283	34 (2,7)	1265	2 (0,2)	16,76 [4,04; 69,62]; < 0,001
Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^m)	1283	18 (1,4)	1265	5 (0,4)	3,55 [1,32; 9,53]; 0,007
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^m)	1283	209 (16,3)	1265	13 (1,0)	15,85 [9,10; 27,61]; < 0,001
Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs ^m) ⁿ	1283	45 (3,5)	1265	11 (0,9)	4,03 [2,10; 7,76]; 0,001
Venöse Thromboembolie (CMQ, schwere UEs ^m) ^o	1283	14 (1,1)	1265	4 (0,3)	3,45 [1,14; 10,46]; 0,020
ILD / Pneumonitis (SMQ, SUE)	1283	7 (0,5)	1265	1 (0,1)	6,90 [0,85; 56,02]; 0,036
^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung ^b Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test					

^c p-Wert: z-Test

^d Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés et al.²)

^e Einzelkomponenten siehe Rezidive

^f Diejenigen der prämenopausalen Patientenpopulation ohne Wechsel auf eine nicht zugelassene endokrine Therapie (553 vs. 535), zu denen zu Baseline und mindestens einem weiteren Erhebungszeitraum verwertbare Daten vorlagen

^g MMRM: modelliert wird die Veränderung des Scores gegenüber Studienbeginn. Unabhängige Variablen sind: Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt zwar laut pharmazeutischem Unternehmer formal nur alle Visiten, an denen mindestens 25 % aller Patientinnen beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des Scores haben, dies führt jedoch im vorliegenden Fall nicht zum Ausfall von Daten, kein Zeitpunkt ist betroffen. Die Änderungen pro Arm und der Effekt beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum.

^h Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 52).

ⁱ Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).

^j Ergebnis setzt sich aus dem FACT-G und der BCS-Subskala zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 148). Es liegen keine Auswertungen zu der BCS-Subskala vor.

^k Ergebnis setzt sich aus den FACT-G-Subskalen (EWB, FWB, PWB, SWB) zusammen. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 108). Es liegen keine Auswertungen zu den Subskalen vor.

^l Abbruch mindestens eines der Medikamente

^m operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

ⁿ umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht

^o umfasst die PTs Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BCS = brustkrebsspezifische Subskala; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EWB = emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FWB = Funktionales Wohlbefinden; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MMRM = gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; PWB = körperliches Wohlbefinden; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SWB = soziales/familiäres Wohlbefinden; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

² Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie MONARCH-E:

- laufende, offene, randomisierte, kontrollierte Studie
- Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie vs. endokrine Therapie
- Kohorte 1 relevant: hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und / oder einer Tumorgröße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose).

Relevante Teilpopulation: Männer

Mortalität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
	10	n. e. [15,95; n. b.] 2 (20,0)	9	n. e. [n. b.; n. b.] 0 (0)	–

Morbidität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Rezidive					
Rezidivrate	10	2 (20,0)	9	1 (11,1)	–
lokales Brustkrebsrezidiv	10	0 (0)	9	1 (11,1)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Fernrezidiv	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Tod ohne Rezidiv	10	0 (0)	9	0 (0)	–
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
krankheitsfreies Überleben ^b	10	n. e. [9,93; n. b.] 2 (20,0)	9	n. e. [21,76; n. b.] 1 (11,1)	–
Symptomatik (FACIT-Fatigue)					
	Keine verwertbaren Daten.				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
	Keine verwertbaren Daten.				

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
FACT-B, FACT-ES					
Keine verwertbaren Daten.					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie		Endokrine Therapie		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	10	10 (100,0)	9	9 (100,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	10	3 (30,0)	9	1 (11,1)	–
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
	10	4 (40,0)	9	2 (22,2)	–
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^c					
	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (PT, schwere UEs ^d)	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
Diarrhö (PT, schwere UEs ^d)	10	0 (0)	9	0 (0)	–

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Einzelkomponenten siehe Rezidive

^c Abbruch mindestens eines der Medikamente

^d operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CMQ = Customized MedDRA Query; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACIT-Fatigue = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES = Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; HR = Hazard Ratio; IDFS = invasiv-krankheitsfreies

Überleben; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

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

- a1) Prämenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko
ca. 4470 - 4130 Patientinnen
- a2) Postmenopausale Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko
ca. 2360 – 5220 Patientinnen
- a3) Männer mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko
ca. 75 - 80 Patienten

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: 27. Juni 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Abemaciclib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom erfahrene Fachärztinnen und erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärztinnen und Fachärzte für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
GnRH-Agonist ³	1 851,84 € - 2 237,26 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	72,20 €
GnRH-Agonist ³	1 851,84 € - 2 237,26 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib + Anastrozol</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Anastrozol	190,09 €
Gesamt	23 827,49 €
<i>Abemaciclib + Letrozol</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Letrozol	176,44 €

³ Leuprorelin oder Goserelin

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt	23 813,84 €
<i>Abemaciclib + Tamoxifen⁴</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
<i>Abemaciclib + Anastrozol in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen⁵</i>	
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>	
Abemaciclib + Tamoxifen	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
<i>Abemaciclib + Exemestan in Sequenz nach Abemaciclib + Tamoxifen⁵</i>	
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Anastrozol	190,09 €
Letrozol	176,44 €
Tamoxifen ⁴	72,20 €
<i>Anastrozol in Sequenz nach Tamoxifen⁵</i>	
Tamoxifen	72,20 €
<i>Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen⁵</i>	
Tamoxifen	72,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁴ Falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind.

⁵ Gemäß den Zulassungen ist der Wechsel auf Anastrozol und Exemestan nach 2 bis 3 Jahren adjuvanter Initialtherapie mit Tamoxifen angezeigt. Die Behandlung mit Abemaciclib soll für 2 Jahre erfolgen. Demensprechend werden keine Kosten für Anastrozol und Exemestan abgebildet.

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Abemaciclib + Tamoxifen</i>	
Abemaciclib	23 637,40 €
Tamoxifen	72,20 €
Gesamt	23 709,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tamoxifen	72,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beurteilungsergebnisse.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage beachten.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 20. Oktober 2022 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist nach Maßgabe der folgenden Regelungen befristet:

Die jeweils zu der Patientengruppe

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

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

getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 01. Juli 2025 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 20. Oktober 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken