

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.03.2026 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren hat der G-BA den Beschluss bis zum 01.07.2026 befristet. Hintergrund hierfür war, dass die Aussagekraft der Ergebnisse, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu Rezidiven, limitiert war, da die mediane Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des Datenschnitts lediglich 28 Monate betrug.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
adjuvante Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko		
1	prämenopausale Frauen ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (kommt nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen infrage) oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor
2	postmenopausale Frauen ^{c, d, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (kommt nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen infrage) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist. d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem HR+ Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>		

Der pU folgt für beide Fragestellungen weitgehend der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Abweichend vom G-BA benennt der pU in beiden Fragestellungen Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie als Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der G-BA hat jedoch jeweils Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor festgelegt. Dies bleibt ohne Konsequenzen für die vorliegende

Nutzenbewertung, da der pU keine Studien im Vergleich zu Ribociclib vorlegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt auf Basis der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Studiendesign

Die Studie MONARCH-E ist eine offene RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem, definitiv reseziertem Mammakarzinom im frühen Stadium ohne Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko.

Relevant für die Nutzenbewertung ist Kohorte 1 der Studie MONARCH-E. Insgesamt wurden 5120 Patientinnen und Patienten in die Kohorte 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach vorangegangener Behandlung (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie), menopausalem Status (prämenopausal vs. postmenopausal) und Region (Nordamerika und Europa vs. Asien vs. andere). Die Anwendung von Abemaciclib im Interventionsarm entspricht der Fachinformation. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe. In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten konnten bereits bis zu 12 Wochen vor Studienbeginn eine adjuvante endokrine Therapie begonnen haben.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (IDFS). Relevante sekundäre Endpunkte sind, Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der pU legt für beide Fragestellungen (prämenopausale und postmenopausale Patientinnen) jeweils Teilpopulationen vor.

Die Studie MONARCH-E wird für beide Fragestellungen (prämenopausale und postmenopausale Patientinnen) grundsätzlich als relevant eingestuft. Allerdings fehlen im Dossier des pU entscheidende Informationen, die für die Nutzenbewertung erforderlich sind, insbesondere hinsichtlich der Bildung der beiden Teilpopulationen. Ohne diese Informationen ist unklar, ob die vorgelegten Ergebnisse geeignet sind, die Fragestellungen der Nutzenbewertung zu beantworten. Eine adäquate Bewertung der Studiendaten ist daher nicht möglich, sodass die Ergebnisse der Studie MONARCH-E insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird im Folgenden erläutert.

Für die Auswertung von Teilpopulationen der Studie MONARCH-E auf Basis der verabreichten endokrinen Therapien ist es erforderlich, dass die Zuteilung der endokrinen Therapie vor der Randomisierung erfolgte, um die Strukturgleichheit zwischen den Studienarmen zu bewahren. Aus den Studienunterlagen lässt sich nicht nachvollziehen, ob eine Zuteilung der endokrinen Therapien vor oder nach der Randomisierung erfolgen sollte. In die Studie wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die bereits eine endokrine Therapie vor Studienbeginn erhielten. Inwiefern die bereits bestehenden endokrinen Therapien bei den in die Teilpopulationen eingeschlossenen Patientinnen fortgeführt wurden, ist nicht ersichtlich.

In der Studie MONARCH-E sollte die endokrine Therapie in beiden Studienarmen für mindestens 5 Jahre nach Studienbeginn fortgeführt werden. Gemäß aktueller Leitlinien wird für Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko eine deutlich längere Behandlungsdauer für die adjuvante endokrine Therapie empfohlen. Bspw. wird in der S3-Leitlinie für prämenopausale Frauen mit hohem Rezidivrisiko eine Behandlungsdauer mit Tamoxifen über 10 Jahre empfohlen. Für postmenopausale Frauen mit hohem Rezidivrisiko sollte eine erweiterte endokrine Therapie über 7 bis 8 Jahre durchgeführt werden. Zum Zeitpunkt des vom pU vorgelegten Datenschnitts vom 15.07.2025 wurden die Patientinnen in beiden Studienarmen im Median für etwas über 6 Jahre beobachtet. Der pU legt Angaben zur Behandlungsdauer lediglich für die ersten 2 Studienjahre vor. Somit kann nicht eingeschätzt werden, ob die Patientinnen in der Studie, insbesondere im Vergleichsarm, ausreichend lang mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden.

Insgesamt ist aus den Angaben im Dossier nicht nachvollziehbar, auf Basis welcher Kriterien der pU die jeweiligen Teilpopulationen gebildet hat. Der pU gibt an, er lege für beide Fragestellungen jeweils Auswertungen von Teilpopulationen vor, deren Therapiefolge grundsätzlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspreche. Es ist davon auszugehen, dass in den vorgelegten Analysen der Teilpopulationen das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde, da Patientinnen ausgeschlossen wurden, die im Studienverlauf auf eine nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste endokrine Therapie wechselten.

Darüber hinaus ist insbesondere für Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) unklar, ob im Vergleichsarm eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Auswertungen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante Behandlung bei Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko zu treffen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie als adjuvante

Behandlung bei prä- und postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen frühen Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für beide Fragestellungen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie.

Tabelle 3: Abemaciclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
adjuvante Behandlung von Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen ^{b, c, d}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (kommt nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen infrage) oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor 	Zusatznutzen nicht belegt
2	postmenopausale Frauen ^{b, c, e}	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind oder ▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen oder ▪ Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (kommt nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen infrage) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem Aromataseinhibitor 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß Fachinformation sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen der Aromataseinhibitor mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.</p> <p>c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine adjuvante Chemotherapie – sofern angezeigt – abgeschlossen ist.</p> <p>d. Eine adjuvante Strahlentherapie kann sequenziell oder parallel zur endokrinen Therapie durchgeführt werden. Eine adjuvante Strahlentherapie ist gemäß G-BA nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>e. Als eine weitere Therapie soll postmenopausalen Patientinnen mit einem HR+ Mammakarzinom eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.</p> <p>BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.