

Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal progress bar consisting of 18 rectangular segments. The first 15 segments are light blue, the 16th is dark blue, and the 17th and 18th are medium blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th segment.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-17

Version: 1.0

Stand: 28.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2253

DOI: 10.60584/A26-17

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.03.2026

Interne Projektnummer

A26-17

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-17>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-17>.

Schlagwörter

Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03155997

Keywords

Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03155997

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann; Medikamentöse Tumortherapie / Praxis Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen und dem Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie Frauenselbsthilfe Krebs Bundesverband e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sophie Pauge
- Katharina Frangen
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Mattea Patt
- Anne-Kathrin Petri
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Der Wirkstoff ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer Therapie mit einem Luteinisierend-Hormone-Releasing-Hormone-Agonisten kombiniert werden.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib (in Kombination mit einer endokrinen Therapie 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. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.04.2022 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.10.2022 eine Befristung des Beschlusses für die Teilpopulation prä- und postmenopausaler Frauen mit Mammakarzinom bis zum 01.07.2025 aus [1]. Die Befristung wurde mit dem Beschluss vom 06.03.2025 bis zum 01.07.2026 verlängert [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Abemaciclib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Abemaciclib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da 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. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen gemäß Auflage des G-BA Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zum finalen Datenschnitt, differenziert nach den Teilpopulationen prä- und postmenopausalen Frauen, vorgelegt werden[3].

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.29
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.30
I 6 Literatur.....	I.32
I Anhang A Suchstrategien.....	I.35
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.36

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie	I.7
Tabelle 3: Abemaciclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.11
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie	I.13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie.....	I.19
Tabelle 8: Abemaciclib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.30

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie MONARCH-E	I.21

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon (Gonadotropin freisetzendes Hormon)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
IDFS	invasiv-krankheitsfreies Überleben
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
pALN	positive axilläre Lymphknoten
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschte Ereignisse
VerfO	Verfahrensordnung

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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abemaciclib (Stand zum 01.12.2025)
- bibliografische Recherche zu Abemaciclib (letzte Suche am 01.12.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Abemaciclib (letzte Suche am 01.12.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Abemaciclib (letzte Suche am 01.12.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Abemaciclib (letzte Suche am 19.03.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird für beide Fragestellungen die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
I3Y-MC-JPCF (MONARCH-E ^d)	ja	ja	nein	ja [5,6]	ja [7-9]	ja [10-13]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse der Studie MONARCH-E vor. Für die Beantwortung der beiden Fragestellungen 1 (prämenopausale Frauen) und 2 (postmenopausale Frauen) bildet er jeweils eine Teilpopulation dieser Studie.

Die Studie wird grundsätzlich als relevant eingestuft und wird daher in die Nutzenbewertung eingeschlossen. 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.

Im nachfolgenden Abschnitt I 3.2 wird die Studie und die Unsicherheiten beschrieben und begründet, warum die Ergebnisse ohne weitere Informationen nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONARCH-E	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem, frühem, HR- positivem, HER2- negativem, definitiv reseziertem Mammakarzinom <ul style="list-style-type: none"> ▪ ohne Evidenz von Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Kohorte 1 ^b : Abemaciclib + endokrine Therapie (N = 2555) endokrine Therapie (N = 2565) Kohorte 2 ^c : Abemaciclib + endokrine Therapie (N = 253) endokrine Therapie (N = 264) vom pU vorgelegte Teilpopulationen aus Kohorte 1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ prämenopausale Frauen (1) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Abemaciclib + endokrine Therapie (n = 777) ▫ endokrine Therapie (n = 728) ▪ postmenopausale Frauen (2) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Abemaciclib + endokrine Therapie (n = 1284) ▫ endokrine Therapie (n = 1263) 	Screening: Kohorte 1: 1–3 Monate Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib: 2 Jahre oder bis Krankheitsprogression, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin / des Patienten oder des Sponsors oder Studienende. ▪ endokrine Therapie: ≥ 5 Jahre Beobachtung: maximal 10 Jahre oder bis Studienende, je nachdem was eher eintritt	611 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexico, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2017–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 27.09.2019 (1. Interimsanalyse nach 195 IDFS-Ereignissen) ▪ 16.03.2020 (2. Interimsanalyse nach 293 IDFS-Ereignissen) ▪ 08.07.2020 (finale IDFS-Analyse nach 390 IDFS-Ereignissen) ▪ 01.04.2021 (1. OS-Interimsanalyse) ▪ 01.07.2022^d (2. OS-Interimsanalyse 2 Jahre nach finaler IDFS-Analyse) ▪ 03.07.2023 (3. OS-Interimsanalyse 3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse) ▪ 15.07.2025^e (finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 650 Ereignissen) 	primär: IDFS sekundär: Gesamtüber- leben, Symptomatik, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Hohes Rezidivrisiko definiert als entweder ≥ 4 pALN oder 1–3 pALN und mindestens 1 der folgenden Kriterien: Tumorgröße ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3.</p> <p>c. Kohorte 2 (Rezidivrisiko auf Basis des Ki-67 Wertes beurteilt: Hochrisiko definiert als 1–3 pALN bei einem Ki-67-Wert des Tumorgewebes von ≥ 20 %) ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht betrachtet.</p> <p>d. Dieser Datenschnitt ist der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Datenschnitt für patientenberichtete Endpunkte (Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität).</p> <p>e. Dieser Datenschnitt ist der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Datenschnitt für die Endpunktkategorien Mortalität, Scheitern des kurativen Therapieansatzes und Nebenwirkungen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; Ki-67: Antigen Ki (Kiel)-67; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; OS: Gesamtüberleben; pALN: positive axilläre Lymphknoten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MONARCH-E	Abemaciclib 150 mg oral, 2-mal täglich für 2 Jahre + endokrine Therapie nach ärztlicher Maßgabe für ≥ 5 Jahre	endokrine Therapie nach ärztlicher Maßgabe für ≥ 5 Jahre
<p>Dosisanpassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Beim Auftreten von Toxizitäten waren Therapieunterbrechungen bis 28 Tage und maximal 2 Dosisreduktionen (zuerst auf 100 mg und nachfolgend auf 50 mg, jeweils 2-mal täglich) erlaubt^a. Bei Therapieabbruch konnte die endokrine Therapie nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes fortgesetzt werden. ▫ Bei geplanten chirurgischen Eingriffen war eine Verschiebung der Gabe um bis zu 28 Tage möglich. ▪ endokrine Therapie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosisanpassungen bzw. Unterbrechung bis zu 28 Tage möglich^a ▫ Bei Abbruch im Interventionsarm aus anderen Gründen als einem IDFS-Ereignis, sollte die Therapie mit Abemaciclib fortgesetzt werden. ▫ Eine Umstellung auf eine andere endokrine Therapie ist nach dem Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes und bei Ausbleiben eines IDFS-Ereignisses während des Behandlungszeitraums der Studie erlaubt. <p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante Strahlentherapie^b ▪ adjuvante und / oder neoadjuvante Chemotherapie^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ vor Randomisierung bis zu 12 Wochen endokrine Therapie, falls die Patientinnen und Patienten eine endokrine Therapie als adjuvante Therapie^c vor Studienbeginn erhielten <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CDK4 / 6-Inhibitoren ▪ endokrine Therapie zur Brustkrebsprävention (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) oder Raloxifen ▪ ≤ 30 Tage vor Randomisierung: andere Prüfpräparate jeglicher Art <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Therapie, insbesondere Bisphosphonate und Denosumab <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fulvestrant ▪ CDK4 / 6-Inhibitoren ▪ exogene reproduktive Hormontherapie (z. B. orales Kontrazeptivum, Hormonersatztherapie oder Megestrolacetat) ▪ andere Prüfpräparate jeglicher Art 		

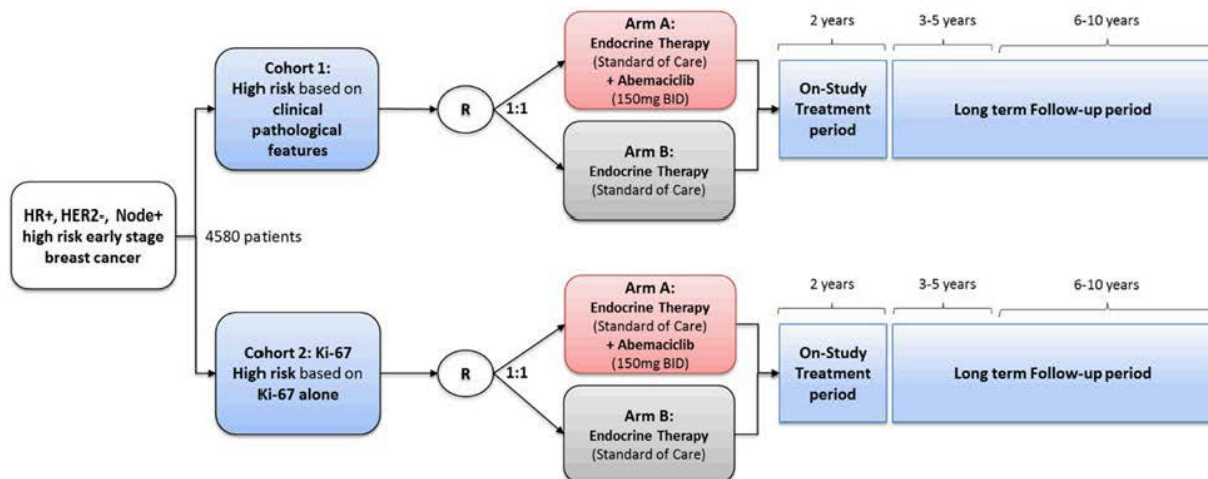
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Eine Pausierung > 28 Tage war unter Abstimmung der Prüffärztin / des Prüffarztes mit dem CRP/CRS möglich. Im Falle von Toxizitäten sollte abhängig von Art (hämatologisch, nicht hämatologisch, Diarrhö, ALT erhöht, AST erhöht, ILD / Pneumonitis) und Schwere eine Anpassung der Dosierung gemäß Studienprotokoll berücksichtigt werden.</p> <p>b. Eine adjuvante Strahlen- / Chemotherapie musste vor der Randomisierung abgeschlossen sein und die Patientinnen und Patienten mussten sich von den akuten Effekten der Strahlen- / Chemotherapie erholt haben (CTCAE-Grad ≤ 1; ausgenommen bei adjuvanter Chemotherapie: persistierende Alopezie oder periphere Neuropathie Grad 2). Eine Auswaschphase von ≥ 14 Tagen bei adjuvanter Strahlentherapie und ≥ 21 Tagen bei adjuvanter Chemotherapie (vorausgesetzt der Patient hat keine Radiotherapie erhalten) zwischen dem Ende der Strahlen- / Chemotherapie und der Randomisierung war erforderlich.</p> <p>c. Gonadotropin-Releasing-Hormon Analoga für die Ovarialsuppression wurde nicht als endokrine Therapie im Sinne dieses Kriteriums betrachtet. Fulvestrant als adjuvante Therapie war nicht erlaubt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CDK: cyclinabhängige Kinase; CRP: clinical research physician; CRS: clinical research scientist; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Studiendesign

Die Studie MONARCH-E ist eine noch laufende, offene, multizentrische RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie gegenüber 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.

Abbildung 1 zeigt das Design der Studie MONARCH-E:



Abbreviations: BID = twice daily; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor-positive; ITT = intent to treat; Ki-67 = prognostic parameter; R = randomization.

Abbildung 1: Design der Studie MONARCH-E

Die MONARCH-E Studie ist in 2 Kohorten aufgeteilt. In Kohorte 1 wird ein 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). Diese Definition eines hohen Rezidivrisikos wird im Anwendungsgebiet als angemessen eingeschätzt [14].

Bei den in Kohorte 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (N = 517) wurde ein hohes Rezidivrisiko auf Basis des Proliferationsmarkers Ki-67 eingeschätzt. Kohorte 2 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Zulassung ausschließlich auf Basis der Ergebnisse für Kohorte 1 erteilt wurde und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet [15].

Der Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten sollte innerhalb von 16 Monaten nach der definitiven Brustkrebsoperation erfolgen. Eine neoadjuvante / adjuvante Chemotherapie oder eine adjuvante Radiotherapie mussten vor Studienbeginn abgeschlossen sein.

Insgesamt wurden 5120 Patientinnen und Patienten in die Kohorte 1 eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig auf die Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie (N = 2555) oder einer endokrinen Therapie (N = 2565) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte 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).

In der Studie MONARCH-E erhielten die Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung im Interventionsarm Abemaciclib für 2 Jahre. Die adjuvante endokrine Therapie sollte nach

Randomisierung ab Studienbeginn in beiden Studienarmen für mindestens 5 Jahre fortgesetzt werden (sofern medizinisch indiziert). Unabhängig von der Behandlungsdauer mit der adjuvanten endokrinen Therapie werden die Patientinnen und Patienten bis maximal 10 Jahre oder Studienende nachbeobachtet, sofern die Studie nicht frühzeitig abgebrochen wird.

Die Behandlung mit Abemaciclib im Interventionsarm erfolgte gemäß der Fachinformation [15]. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe (bspw. beispielsweise Tamoxifen oder einen Aromatasehemmer, mit oder ohne Unterdrückung der Ovarialfunktion). In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten konnten bereits vor Studienbeginn eine adjuvante endokrine Therapie begonnen haben. Die Randomisierung sollte jedoch innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der endokrinen Therapie erfolgen. Die übrigen Patientinnen und Patienten haben ihre endokrine Therapie mit Studienbeginn begonnen.

Der pU gibt an, dass die verabreichten endokrinen Therapien nicht in allen Fällen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen. Daher legt er für beide Fragestellungen jeweils Auswertungen von Teilpopulationen vor, in denen den Patientinnen in beiden Studienarmen eine endokrine Therapie entsprechend der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Studienbeginn und über den Studienverlauf verabreicht wurde. Nicht berücksichtigt wurden dementsprechend diejenigen Patientinnen, die zu Studienbeginn eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende endokrine Therapie erhielten, aber im Studienverlauf auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrinen Therapie gewechselt sind.

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) Teilpopulationen vor. Diese können jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Dies wird im Folgenden erläutert. Dabei wird zunächst auf übergeordnete Aspekte eingegangen und danach auf die beiden vorgelegten Teilpopulationen.

Zeitpunkt der Zuteilung der endokrinen Therapie unklar

In der Studie sollten Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine adjuvante endokrine Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten.

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.

In den Studienunterlagen finden sich keine Angaben dazu, ob die Festlegung der endokrinen Therapie durch den Prüfarzt bzw. der Prüfarztin für die Patientinnen vor oder nach der Randomisierung erfolgen sollte.

In der Studie konnten Patientinnen und Patienten eine bestehende endokrine Therapie fortführen, sofern diese innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung begonnen wurde. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass ca. 63 % der Studienpopulation bereits vor Randomisierung mit einer adjuvanten endokrinen Therapie behandelt wurden. Es liegen jedoch keine Angaben zum Anteil der Patientinnen in den Teilpopulationen vor, die eine bestehende endokrine Therapie nach der Randomisierung fortführten.

Um den Bruch der Randomisierung bei der Bildung der Teilpopulation zu verhindern, dürfen nur diejenigen Patientinnen in die jeweilige Teilpopulation eingeschlossen werden, die entweder

- 1) zu Beginn der Studie eine endokrine Therapie begonnen haben und deren endokrine Therapie vor der Randomisierung festgelegt wurde oder
- 2) die bereits vor Eintritt in die Studie eine endokrine Therapie erhalten haben und diese nach der Randomisierung zu Studienbeginn fortgeführt haben.

Behandlungsdauer mit den endokrinen Therapien unklar

In der Studie MONARCH-E sollte die endokrine Therapie in beiden Studienarmen für mindestens 5 Jahre nach Studienbeginn fortgeführt werden. Gemäß aktueller nationaler [14,16] und internationaler Leitlinien [17,18] 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 [14]. 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 in seinem Dossier Angaben zur Behandlungsdauer lediglich für die ersten 2 Studienjahre vor. Es liegen keine Informationen über die gesamte Dauer der Behandlung mit den endokrinen Therapien in der Studie vor. Es ist somit unklar, ob die Patientinnen eine angemessene endokrine Therapie entsprechend den Empfehlungen in den Leitlinien [14,16,17] erhalten haben. Eine verkürzte Behandlung mit der endokrinen Therapie bedeutet für die Studie MONARCH-E insbesondere eine Benachteiligung des Vergleichsarms.

Bildung der vom pU vorgelegten Teilpopulationen unklar

Der pU legt für beide Fragestellungen Teilpopulationen getrennt nach menopausalem Status auf Basis der Studienpopulation aus Kohorte 1 vor. Der pU gibt an, dass die verabreichten endokrinen Therapien nicht in allen Fällen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entsprechen. Daher lege er für beide Fragestellungen jeweils Auswertungen von

Teilpopulationen vor, deren Therapiefolge grundsätzlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspreche. Dies bedeutet, dass er nur Analysen derjenigen Patientinnen vorlegt, die eine endokrine Therapie entsprechend der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu Studienbeginn und über den Studienverlauf erhalten haben. Für die Nutzenbewertung ist es im Sinne des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips erforderlich, alle Patientinnen in die Analysen der jeweiligen Teilpopulation einzubeziehen, die zu Studienbeginn eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie erhalten haben. In seinem Dossier zur Erstbewertung hat der pU diesen Aspekt in Sensitivitätsanalysen adressiert, in die alle Patientinnen im Sinne des ITT-Prinzips eingingen. Derartige Analysen legt der pU für den aktuellen Datenschnitt nicht vor.

Darüber hinaus legt der pU für seine Teilpopulationen jeweils nur Angaben zum Anteil der Patientinnen vor, die zu Studienbeginn entweder Tamoxifen oder einen Aromataseinhibitor erhalten haben. Für die Nutzenbewertung ist jedoch eine detaillierte Darstellung der verabreichten endokrinen Therapien (z. B. zur Art der eingesetzten Aromataseinhibitoren) zu Studienbeginn erforderlich. Insgesamt ist aus den Angaben im Dossier nicht nachvollziehbar, auf Basis welcher Kriterien der pU die jeweiligen Teilpopulationen gebildet hat. Dies wird im Folgenden erläutert.

Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

Der pU legte eine Teilpopulation von insgesamt 1505 Patientinnen vor, wobei 777 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 728 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Insgesamt waren 2220 prämenopausale Frauen in Kohorte 1 der Studie eingeschlossen. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation umfasst lediglich 1505 Patientinnen (ca. 68 %).

Aus den Studienunterlagen ergibt sich, dass in der Gesamtpopulation der Studie als endokrine Therapien Antiöstrogene (Tamoxifen und Toremifen) und Aromataseinhibitoren (Anastrozol, Letrozol und Exemestan) eingesetzt wurden. Von diesen Wirkstoffen ist lediglich das Antiöstrogen Toremifen nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Kapitel I 2). Dieser wurde aber nur bei sehr wenigen Patientinnen und Patienten eingesetzt (n = 21 [0,4 %]).

Gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollen die Aromataseinhibitoren (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) verabreicht werden. Bei Tamoxifen soll ggf. zusätzlich eine Ausschaltung der Ovarialfunktion erfolgen. Aus den Studienunterlagen des pU geht hervor, dass in der Studie die GnRH-Agonisten Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin eingesetzt wurden. Im European Public Assessment Report (EPAR) findet sich die Angabe, dass 680 der prämenopausalen Patientinnen in Kohorte 1 einen Aromataseinhibitor in Kombination mit einem GnRH-Agonisten erhielten. In der vom pU vorgelegten Teilpopulation

wurden jedoch nur 418 Patientinnen mit einer Aromataseinhibitortherapie zu Studienbeginn eingeschlossen. Aus dem EPAR geht ebenfalls hervor, dass 1284 prämenopausale Patientinnen eine Therapie mit Tamoxifen erhielten, in die vorgelegte Teilpopulation wurden jedoch nur 1087 mit Tamoxifenbehandlung eingeschlossen. Im Dossier des pU finden sich keine detaillierten Angaben zu den Kombinationen der verabreichten Aromataseinhibitoren und GnRH Agonisten in der vorgelegten Teilpopulation. Diese wären aber erforderlich, um einzuschätzen, ob die eingesetzten endokrinen Therapien den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen, insbesondere hinsichtlich der Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin und eine Vergleichbarkeit zwischen den Studienarmen gewährleistet ist.

Insgesamt schließt der pU relevante Anteile der prämenopausalen Frauen nicht in die vorgelegte Teilpopulation für Fragestellung 1 ein. Die Gründe hierfür sind auf Basis der vorliegenden Angaben nicht nachvollziehbar.

Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

Der pU legt Analysen einer Teilpopulation von insgesamt 2547 postmenopausalen Patientinnen vor, von denen 1284 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 1263 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. In die jetzt vorgelegten Analysen der Teilpopulation gehen 2301 Patientinnen ein, die zu Studienbeginn einen Aromataseinhibitor und 246 Patientinnen, die Tamoxifen erhielten.

Aus den Angaben im EPAR geht hervor, dass 2873 postmenopausale Patientinnen zu Studienbeginn eine Aromataseinhibitor und 302 Tamoxifen erhielten.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sieht neben einer Therapie mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) oder ggf. Tamoxifen (falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind) auch eine sequenzielle Therapiestrategie mit Tamoxifen gefolgt von Anastrozol oder Exemestan vor. Um Therapiesequenzen im Sinne des ITT-Prinzips berücksichtigen zu können, ist die Festlegung der Sequenz der Therapie zu Studienbeginn erforderlich. Aus den Studienunterlagen ergeben sich jedoch keinerlei Hinweise, dass für Patientinnen die Therapiesequenz zu Studienbeginn festgelegt wurde.

Der pU gibt in seinem Dossier an, dass er Patientinnen mit einer initialen Therapie mit Exemestan, einer Therapiefolge von initial Tamoxifen gefolgt von Letrozol oder einer Therapiefolge von initial einem Aromataseinhibitor gefolgt von Tamoxifen nicht in die vorgelegte Teilpopulation eingeschlossen hat. Für Patientinnen mit einer initialen Therapie mit Exemestan ist dies sachgerecht. Patientinnen mit einer initialen Therapie mit Tamoxifen oder einem Aromatasehemmer sollten jedoch im Sinne des ITT-Prinzips in die Analysen der Teilpopulation eingehen, es sei denn, eine nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie

umfasste Therapiesequenz wurde vor der Randomisierung festgelegt. Dazu finden sich im Dossier des pU jedoch keine Angaben.

Darüber hinaus ist Tamoxifen gemäß der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nur dann zulässig, sofern Aromataseinhibitoren für die Patientinnen nicht geeignet sind. Der pU macht keine Angaben dazu, ob und auf welchen Kriterien basierend für Patientinnen, die Tamoxifen erhielten, eine Therapie mit einem Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) nicht geeignet war. Nur sofern vorab definierte Kriterien bei der Therapiewahl mit Tamoxifen für postmenopausale Frauen in der Studie angewendet wurden und diese Gründe für die Nichteignung zur Behandlung mit einem Aromataseinhibitor vorliegen, können die Patientinnen mit Tamoxifen in die Teilpopulation einbezogen werden. Allerdings ergibt sich aus dem EPAR, dass lediglich ca. 10 % der postmenopausalen Patientinnen mit Tamoxifen behandelt wurden.

Einsatz von adjuvanter Bisphosphonat-Therapie

Eine supportive Therapie mit Bisphosphonaten oder Denosumab war in der Studie MONARCH-E erlaubt. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen [14,17]. Der G-BA weist zudem bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darauf hin, dass postmenopausalen Frauen eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden soll. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass 15 % der Patientinnen in der Studienpopulation Bisphosphonate oder Denosumab verabreicht wurden. Angaben für die vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor. Allerdings wird bereits im EPAR angemerkt, dass die Anzahl der verabreichten Bisphosphonat-Therapien angesichts eines Anteils von ca. 57 % postmenopausaler Frauen in der Studie gering erscheint. Eine Angabe über den Anteil der postmenopausalen Frauen, die eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie oder Denosumab erhielten, ist für die Beurteilung einer angemessenen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig.

Fehlende Angaben zu Studien- und Therapieabbrüche sowie zu Abbrüchen wegen UEs in den vorgelegten Teilpopulationen

Wie bereits in der vorherigen Nutzenbewertung angemerkt [10], fehlt erneut eine Darstellung der Therapie- und Studienabbrüche für die vorgelegten Teilpopulationen der prä- und postmenopausalen Frauen. Aus den Studienunterlagen des pU geht hervor, dass zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts (15.07.2025) die Anzahl der Therapieabbrecher zwischen den Studienarmen ausgeglichen war (ca. 18 % je Studienarm). Über den gesamten Studienverlauf betrachtet, brachen ca. 27 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 30 % im Kontrollarm die Studie frühzeitig ab. Auf Basis der Angaben für die Studienpopulation lässt sich keine Einschätzung der Verteilung der Studien- und Therapieabbrüche innerhalb der jeweiligen Teilpopulationen vornehmen. Für die Bewertung der vorliegenden Fragestellungen ist eine Aufbereitung der Anzahl und der Gründe der

Therapie- und Studienabbrüche über den gesamten Studienverlauf getrennt nach Teilpopulationen erforderlich.

Des Weiteren fehlt im Dossier des pU, wie auch schon bei der Erstbewertung, eine detaillierte Darstellung der Abbruchgründe wegen UE. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind für beide Teilpopulationen die Abbruchgründe vollständig darzustellen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Studie MONARCH-E grundsätzlich für die Nutzenbewertung relevant.

Für die vorgelegten Teilpopulationen lässt sich nicht abschätzen, inwiefern eine adäquate Zuteilung der endokrinen Therapien vor Randomisierung und eine leitlinienkonforme Behandlungsdauer mit den endokrinen Therapien erfolgte. Es ist davon auszugehen, dass in den vorgelegten Analysen der Teilpopulationen das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde. Darüber hinaus ist unklar, ob im Vergleichsarm, insbesondere für Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen), eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte.

Bei der Bildung von Teilpopulationen der prä- bzw. postmenopausalen Patientinnen sind folgende Punkte zu beachten:

- Es können nur Patientinnen eingeschlossen werden, für die die jeweilige endokrine Therapie vor Randomisierung festgelegt wurde oder die eine bereits vor Randomisierung bestehenden endokrine Therapie zu Studienbeginn fortführten.
- Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss für die eingeschlossenen Patientinnen nachvollziehbar dargelegt werden.
- Es muss nachvollziehbar beschrieben werden, auf Basis welcher Kriterien die jeweilige Teilpopulation zusammengestellt wurde. Für die Nutzenbewertung sind Analysen im Sinne des ITT-Prinzips wie oben beschrieben erforderlich.
- Detaillierte Angaben zu den Behandlungsdauern mit den endokrinen Therapien über den gesamten Studienverlauf sowie zu den eingesetzten Wirkstoffen sind für die jeweiligen Teilpopulationen erforderlich. Darüber hinaus sind Angaben zu den Studien- und Therapieabbrüchen auf Ebene der jeweiligen Teilpopulationen über die gesamte Studien- bzw. Behandlungsdauer vorzulegen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind für beide Teilpopulationen die Abbruchgründe vollständig darzustellen.

Sofern nicht für alle Patientinnen, die zu Studienbeginn eine neue endokrine Therapie erhalten haben, die jeweilige endokrine Therapie vor der Randomisierung festgelegt wurde, sollte der pU neben den oben beschriebenen Analysen weitere Auswertungen vorlegen. In diese sollten alle Patientinnen der jeweiligen Teilpopulation eingehen, die zu Studienbeginn

mit einer der Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt wurden. Die jeweils verabreichten endokrinen Therapien sind darzustellen, sowohl für die Patientinnen, die eine bereits vor Randomisierung bestehende endokrine Therapie fortführten, als auch für die Patientinnen, die zu Studienbeginn eine neue endokrine Therapie erhalten haben. Derartige Analysen können dazu dienen die Robustheit der Effekte einzuschätzen.

I 4 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.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 8 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie für die Fragestellungen 1 (prämenopausale Frauen) und 2 (postmenopausale Frauen).

Tabelle 8: 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. 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>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis seiner Studie MONARCH-E einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für prämenopausale Frauen (Fragestellung 1) ableitet und einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für postmenopausale Frauen (Fragestellung 2).

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

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2022 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5662/2022-10-20_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner Therapie) [online]. 2025 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7105/2025-03-06_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) [online]. 2022 [Zugriff: 27.04.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8899/2022-10-20_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_TrG.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
5. Eli Lilly. monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal receptor 2 Negative, Breast Cancer; study I3Y-MC-JPCF; Clinical Study Report, 12. August 2022 [unveröffentlicht]. 2022.
6. Eli Lilly. monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal receptor 2 Negative, Breast Cancer; study I3Y-MC-JPCF; Clinical Study Report, 13. August 2025 [unveröffentlicht]. 2025.

7. Eli Lilly. Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE) [online]. 2026 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509671-17-00>.
8. Eli Lilly. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High-Risk, Node-Positive, Early-Stage, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Receptor 2-Negative, Breast Cancer [online]. [Zugriff: 31.03.2026]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26.
9. Eli Lilly. Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE) [online]. 2025 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03155997>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-51_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Addendum zum Auftrag A22-51 (Dossierbewertung) [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-96_abemaciclib_addendum-zum-auftrag-a22-51_v1-0.pdf.
12. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1571-1581. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015>.
13. European Medicines Agency. Verzenios; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
14. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 5.0 [online]. 2025 [Zugriff: 10.04.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_5/LL_Mammakarzinom_Langversion_5.0.pdf.
15. Lilly. Verzenios 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten [online]. 01.2026 [Zugriff: 10.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

16. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie. Systemische Therapie des primären, frühen Mammakarzinoms – HR-positiv / HER2-negativ [online]. 2026 [Zugriff: 13.05.2026]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/Empfehlungen_2026/Deutsch/AGO_2026D_10_HR_HER2-eBC.pdf.

17. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) [online]. 2026 [Zugriff: 12.05.2026]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

18. Loibl S, Andre F, Bachelot T et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2024; 35(2): 159-182. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.016>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch]((Breast OR mamma) AND (Abemaciclib OR LY-2835219)) AND AREA[Phase](PHASE4 OR PHASE3 OR PHASE2 OR NA)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
breast* AND (abemaciclib* OR LY-2835219 OR (LY 2835219) OR LY2835219)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
breast [Contain all of these terms] AND abemaciclib, LY-2835219, LY2835219, verzenios [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Darstellung der Anforderungen erfolgt zusammengefasst aus der Fachinformation (FI).

Die Behandlung mit Verzenios® sollte von onkologisch erfahrenen Ärzten eingeleitet und überwacht werden.

Die empfohlene Dosis bei Anwendung in Kombination mit endokriner Therapie beträgt 150 mg zweimal täglich. Für das in Kombination verwendete endokrine Arzneimittel sind die Dosierungsempfehlung der entsprechenden FI zu beachten.

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

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt. Die Einnahme darf mit oder ohne Nahrungsmittel erfolgen. Es sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden. Die Patientinnen sollten ihre Tabletten jeden Tag möglichst zu denselben Uhrzeiten einnehmen. Die Tablette ist als Ganzes zu schlucken (die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht gekaut, zerbrochen oder geteilt werden).

Die Einnahme von Verzenios® sollte ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen (Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen siehe FI). Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten, zum Vorgehen bei Diarrhö, zum Vorgehen bei Anstieg der Aminotransferasen, zum Vorgehen bei ILD/Pneumonitis, zum Vorgehen bei VTEs, zum Vorgehen bei nicht-hämatologischen Toxizitäten (ausgenommen Diarrhö, Anstieg der Aminotransferasen und ILD/Pneumonitis und VTEs): siehe jeweils Tabellen der FI.

Die gleichzeitige Anwendung starker Cytochrom 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren soll vermieden werden. Wenn die Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht vermieden werden kann, ist die Abemaciclib-Dosis auf 100 mg zweimal täglich zu reduzieren.

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 100 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, ist die Abemaciclib-Dosis weiter auf zweimal täglich 50 mg zu reduzieren.

Bei Patientinnen, deren Dosis bereits auf 50 mg Abemaciclib zweimal täglich reduziert wurde und bei denen eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren nicht zu vermeiden ist, kann die Abemaciclib-Dosis unter genauer Beobachtung auf Anzeichen von Toxizität fortgesetzt werden. Alternativ kann die Abemaciclib-Dosis auf 50 mg Abemaciclib einmal täglich reduziert oder abgesetzt werden.

Wenn der CYP3A4-Inhibitor abgesetzt wird, ist die Abemaciclib-Dosis bis zu der Dosis zu steigern, die vor der Gabe des Inhibitors verabreicht wurde (nach 3–5 Halbwertszeiten des CYP3A4-Inhibitors).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhö, Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und verminderter Appetit.

Von den häufigsten Nebenwirkungen traten Ereignisse Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von weniger als 5% auf, mit Ausnahme von Neutropenie, Leukopenie und Diarrhö.

Für die Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.26
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.27
II 4 Literatur	II.28

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV- Zielpopulation.....	II.8

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRCA-Gen	BReast CAncer (Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen)
CDK	Cyclin-dependent kinase (cyclinabhängige Kinase)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Mammakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Für das Mammakarzinom im frühen Stadium ist – gemäß der Fachinformation [1] – Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.

Im Anschluss an die erstmalige Bewertung von Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom [2,3] hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 06.03.2025 für die Fragestellungen der prämenopausalen (Fragestellung 1) und postmenopausalen (Fragestellung 2) Frauen eine Befristung des Beschlusses zum 01.07.2026 ausgesprochen [4]. Im vorliegenden Verfahren beschränkt sich die Zielpopulation daher auf diese beiden Patientengruppen.

Für Ansatz A nimmt der pU an, dass Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko folgendermaßen charakterisiert sind: Lymphknotenbefall, ein Stadium II oder III gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) sowie eine erfolgte Chemotherapie. Der pU operationalisiert zudem ein hohes Rezidivrisiko in Ansatz B über Einschlusskriterien der Zulassungsstudie MONARCH-E.

Der pU schließt perimenopausale Patientinnen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E in die Gruppe der prämenopausalen Frauen (Fragestellung 1) ein.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

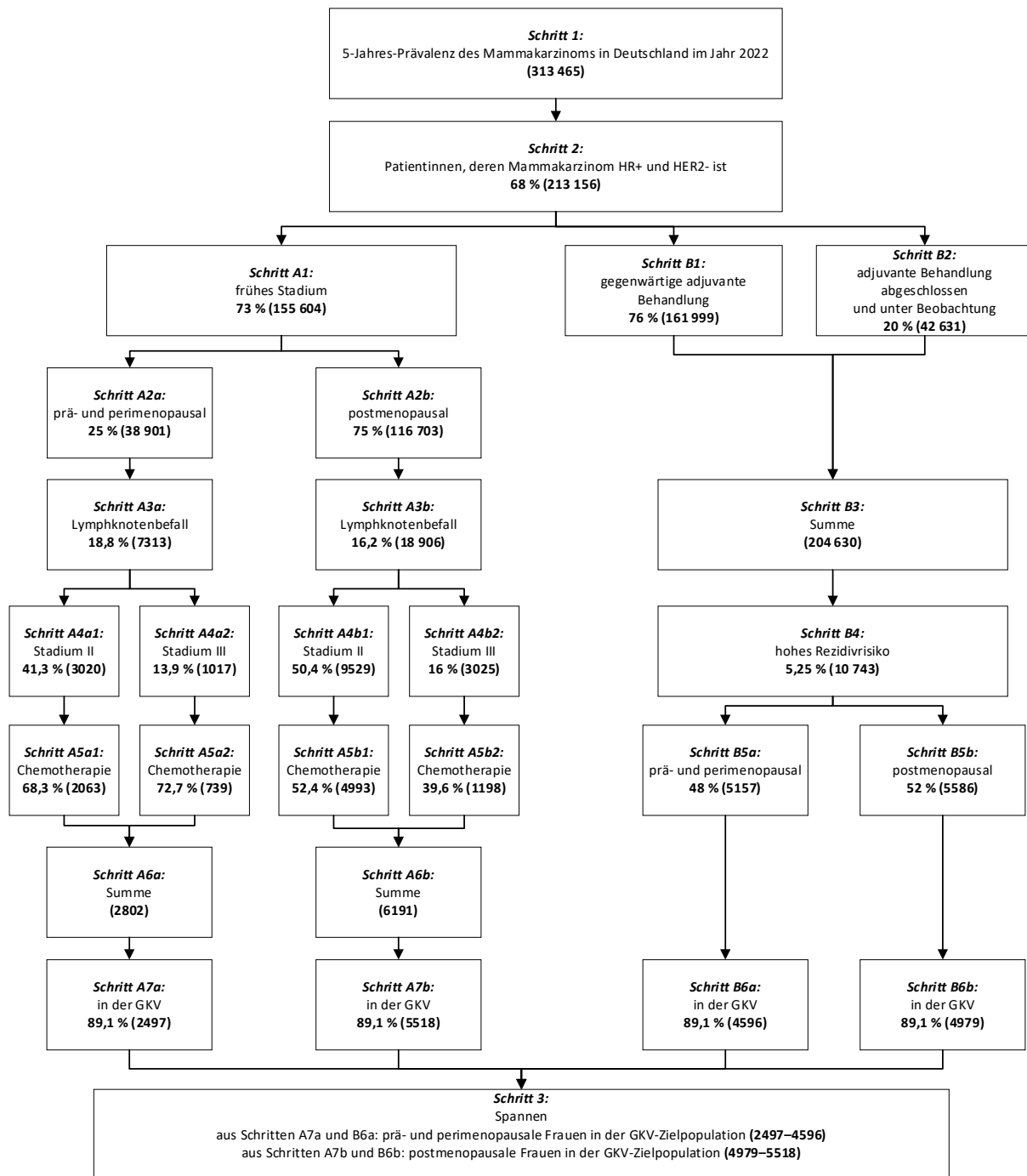
Laut pU besteht für Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im frühen Stadium und mit hohem Rezidivrisiko weiterhin ein therapeutischer Bedarf an zielgerichteten, wirksamen und gut verträglichen Therapieoptionen. Diese sollen insbesondere das Rezidivrisiko senken und eine Krankheitsprogression verhindern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst

dargestellt sind. Der pU orientiert sich bei seinem Vorgehen weitgehend am Vorgehen aus dem Dossier zum 1. Verfahren zu Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom aus dem Jahr 2022 [3]. Abweichend dazu verwendet der pU nun aktuellere Angaben zur 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms (Schritt 1) und zum GKV-Anteil (Schritte A7a, A7b, B6a und B6b). Des Weiteren ermittelt er die Patientenzahlen nun durch einen rechnerisch veränderten Bezug in Schritt B2. Details zu diesen Abweichungen werden im Anschluss an Abbildung 1 beschrieben. Für die übrigen Schritte kann eine detailliertere Beschreibung des Vorgehens der Dossierbewertung zum 1. Verfahren zu Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom aus dem Jahr 2022 entnommen werden [2].



Angabe der Anzahl an Patientinnen für den jeweiligen Schritt in Klammern

Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;

HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms in Deutschland im Jahr 2022

Als Ausgangsbasis wählt der pU erneut eine 5-Jahres-Prävalenz. Hierfür greift er – ähnlich wie im 1. Verfahren zu Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom [3] – auf eine Quelle der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [5] zurück, der er nun die 5-Jahres-Prävalenz von 313 465 Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom in Deutschland für das Jahr 2022 entnimmt.

Schritt B2: adjuvante Behandlung abgeschlossen und unter Beobachtung

Der pU verwendet den identischen Anteilswert (20 %) wie im 1. Verfahren zu Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom [3]. Abweichend zum früheren Vorgehen multipliziert der pU nun den Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 2 (Patientinnen, deren Mammakarzinom HR-positiv und HER2-negativ ist) anstelle einer Multiplikation mit dem Ergebnis aus Schritt B1 (gegenwärtige adjuvante Behandlung).

Schritte A7a bis 3: GKV-Anteil und Spannenbildung

Der pU legt für das vorliegende Verfahren einen aktualisierten GKV-Anteil von 89,1 % [6,7] für das Jahr 2024 zugrunde. Infolgedessen weist der pU durch eine Bildung von Spannen in Schritt 3 die folgenden Patientenzahlen innerhalb der GKV-Zielpopulation aus:

- 2497 bis 4596 prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung 1) und
- 4979 bis 5518 postmenopausale Frauen (Fragestellung 2).

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Zur Berechnung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation legt der pU im aktuellen Verfahren weitgehend das gleiche Vorgehen wie in dem Dossier zum 1. Verfahren zu Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom aus dem Jahr 2022 zugrunde [3]. Das Vorgehen im damaligen Verfahren war rechnerisch und methodisch teilweise nicht nachvollziehbar. In der Gesamtschau wurde die GKV-Zielpopulation je Fragestellung als mit Unsicherheit behaftet bewertet.

Zwar korrigiert der pU an 1 Stelle seine Herleitung, indem er den Kommentar zu Schritt B2 aus der Dossierbewertung des damaligen Verfahrens [2] berücksichtigt und nun den Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 2 (siehe Abbildung 1) multipliziert. Alle weiteren in der damaligen Dossierbewertung adressierten maßgeblichen Gründe [2] für die Unsicherheit gelten jedoch weiterhin – auch in Bezug auf die vom pU in Schritt 1 zugrunde gelegte aktualisierte Quelle der WHO zur 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms für das Jahr 2022 [5]. Hierbei bleibt nach wie vor unklar, weshalb der pU diese heranzieht, da in der vorliegenden Bewertung weiterhin davon ausgegangen wird, dass die überwiegende Anzahl dieser Patientinnen und Patienten nicht (mehr) für eine adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie infrage kommt. Zudem ist unklar, ob und ggf. inwieweit die

Patientenzahl für Frauen abweicht, da die Patientenzahl (313 465) sowohl bei Einschluss als auch bei Ausschluss von Männern auf der Website der WHO angegeben ist [5]. Dabei ist zu beachten, dass im vorliegenden Verfahren die Teilpopulation der Männer nicht Gegenstand der Bewertung ist (siehe Abschnitt II 1.1).

Insgesamt ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation je Fragestellung im vorliegenden Verfahren weiterhin mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Dem Beschluss zum 1. Verfahren zu Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom aus dem Jahr 2022 [4] ist eine Anzahl von ca. 2360 bis 4130 prämenopausalen Patientinnen (Fragestellung 1) und eine Anzahl von ca. 4470 bis 5520 postmenopausalen Patientinnen (Fragestellung 2) zu entnehmen. Die nun vorlegten Patientenzahlen des pU (2497 bis 4596 [Fragestellung 1] bzw. 4979 bis 5518 [Fragestellung 2]) liegen überwiegend etwas höher. Dies liegt im Wesentlichen an einer nun höheren 5-Jahres-Prävalenz (siehe Schritt 1) und der nun erfolgten Multiplikation des Anteilswertes aus Schritt B2 mit dem Ergebnis aus Schritt 2. Wegen dieser Korrektur in Schritt B2 ist die nun vorgelegte Schätzung zur Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation – bei fortbestehenden Unsicherheiten – methodisch vorzuziehen gegenüber der Schätzung aus dem 1. Verfahren zu Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom aus dem Jahr 2022.

Ferner ist darauf hinzuweisen, dass in dem Verfahren zu Ribociclib aus dem Jahr 2024 / 2025 [8] mit einem breiteren Anwendungsgebiet (Teilpopulation der Frauen: erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko) jeweils in beiden Fragestellungen eine niedrigere Untergrenze beschlossen wurde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht für die Jahre 2027 bis 2031 von einer gleichbleibenden rohen Rate sowohl der Inzidenz als auch der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms aus. Als Ausgangsbasis zur Bestimmung der Patientenzahlen legt der pU die Bevölkerung zum Stichtag des 31.12. des jeweiligen Jahres gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W1: Bevölkerungsmilieu) [9] zugrunde. Anschließend wendet der pU alle weiteren Schritte aus der Herleitung der Zielpopulation an

und weist für das Jahr 2031 die folgenden Anzahlen der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation aus:

- 2513 bis 4625 prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung 1) und
- 5010 bis 5552 postmenopausale Frauen (Fragestellung 2).

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen	Kommentar
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie als adjuvante Behandlung	erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko, davon	–	–
	prämenopausale Frauen (Fragestellung 1) ^a	2497–4596 ^b	Der pU stützt sich bei der Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation im Wesentlichen auf sein Vorgehen aus dem 1. Dossier zu Abemaciclib bei frühem Mammakarzinom aus dem Jahr 2022 [3]. Zwar nimmt der pU dabei eine rechnerische Korrektur vor. Jedoch gelten die weiteren im damaligen Verfahren adressierten Unsicherheitsaspekte weiterhin [2]. Insgesamt ist die vom pU ermittelte Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation je Fragestellung im vorliegenden Verfahren weiterhin mit Unsicherheit behaftet.
	postmenopausale Frauen (Fragestellung 2)	4979–5518 ^b	
a. Der pU schließt perimenopausale Patientinnen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E in diese Gruppe ein. b. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien für Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie benannt:

- prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (Fragestellung 1):
 - 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-Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen[BRCA-Gen]1/2-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
- postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (Fragestellung 2):
 - 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

Gemäß den Angaben des G-BA soll als eine weitere Therapie bei postmenopausalen Frauen mit einem HR-positiven Mammakarzinom (Fragestellung 2) eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden.

Gemäß der Fachinformationen von Abemaciclib [1] und Ribociclib [10] sollte bei prä- oder perimenopausalen Frauen die endokrine Aromatasehemmertherapie mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon kombiniert werden.

Für Aromataseinhibitoren macht der pU Kostenangaben zu den Wirkstoffen Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Für GnRH-Analoga macht der pU Kostenangaben zu den Wirkstoffen

Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin. Für Leuprorelin legt der pU seinen Berechnungen sowohl ein Präparat mit einer Gabe 1-mal monatlich [11] als auch ein Präparat mit einer Gabe 1-mal alle 3 Monate [12] zugrunde.

Der pU liefert Angaben separat je Wirkstoff, ohne sie bei Kombinationstherapien zusammenzuführen. In der vorliegenden Bewertung erfolgt für die zweckmäßige Vergleichstherapie je Kombinationstherapie eine Berücksichtigung der zugehörigen Wirkstoffe und Angaben des pU. Der pU macht zudem keine Kostenangaben für eine weitere adjuvante Bisphosphonat-Therapie für postmenopausale Frauen (Fragestellung 2).

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,10-19].

Der pU legt rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde und listet zudem für die einzelnen Wirkstoffe die empfohlene Behandlungsdauer gemäß Fachinformation auf:

- Die Einnahme von Abemaciclib [1] sollte ohne Unterbrechung für bis zu 2 Jahre erfolgen oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität.
- Für Tamoxifen [18] bleibt die optimale Dauer der Therapie zu untersuchen, wobei in der adjuvanten Behandlung des frühen HR-positiven Mammakarzinoms die empfohlene Behandlungsdauer mindestens 5 Jahre beträgt.
- Für Anastrozol [13] beträgt die empfohlene Behandlungsdauer ggf. inklusive voriger endokriner Behandlung 5 Jahre.
- Für Letrozol [15] sollte die Behandlung über 5 Jahre oder je nachdem, welches Ereignis zuerst auftritt, bis zum Tumorrezidiv fortgeführt werden.
- Für Exemestan [14] sollte die Behandlung bis zum Abschluss der 5-jährigen, kombinierten, sequenziellen, adjuvanten Hormontherapie (Tamoxifen gefolgt von Exemestan) bzw. bis zum Auftreten eines Tumorrezidivs durchgeführt werden.
- Für Olaparib [16] wird empfohlen, dass die Behandlung bis zu 1 Jahr oder bis zum Nachweis eines Rezidivs oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, je nachdem, was zuerst eintritt, erfolgen soll.
- Ribociclib [10] sollte bis zum Abschluss der 3-jährigen Behandlung oder bis zum Auftreten eines Rezidivs oder einer unvertretbaren Toxizität eingenommen werden.
- Für die adjuvante Behandlung mit Triptorelin [17] in Kombination mit von Aromataseinhibitoren abweichenden Hormontherapien beträgt die empfohlene Behandlungsdauer bis zu 5 Jahre.

Für die beiden GnRH-Analoga Goserelin [19] und Leuprorelin [11,12] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Für sie wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Allerdings entsteht für die 1-mal monatliche Gabe Leuprorelin [11] gemäß Fachinformation eine etwas geringere Anzahl von 12 Behandlungen pro Jahr als die 12,2 vom pU veranschlagten Behandlungen pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,10-19].

Der pU berechnet jeglichen Verbrauch ohne Verwurf. Für alle Wirkstoffe – mit Ausnahme von Goserelin [19] und Leuprorelin [11,12] – die gemäß den Fachinformationen [1,10,13-18] unterschiedliche Empfehlungen bzw. Angaben zur begrenzten Behandlungsdauer aufweisen (siehe Abschnitt II 2.1), ist darauf hinzuweisen, dass am Ende der jeweiligen empfohlenen Behandlungsdauer Verwurf entstehen kann. Demnach kann der Verbrauch im jeweiligen letzten Behandlungsjahr von den Angaben des pU bezogen auf rechnerisch 1 Jahr abweichen. Für Olaparib ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, dass die Reste der letzten Packung im Betrachtungsjahr zu verwerfen sind, da die Behandlungsdauer auf maximal 1 Jahr begrenzt ist (siehe Abschnitt II 2.1). Unter Berücksichtigung von Verwurf lässt sich mit insgesamt 20 Packungen der Wirkstärke von 100 mg Olaparib pro Tablette ein geringerer Verwurf erzielen als mit der Wirkstärke, die der pU ansetzt (150 mg Olaparib pro Tablette). Tabletten zu je 100 mg sind jedoch weniger zweckmäßig, da pro Gabe mehr Tabletten eingenommen und insgesamt mehr Packungen verbraucht werden würden.

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnungen ausschließlich die Dosis von 20 mg täglich, da diese Dosis gemäß Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [18]. Der Fachinformation ist zusätzlich zu entnehmen, dass die Dosierung im Allgemeinen bei bis zu 40 mg täglich liegt. In diesem Fall kann der Verbrauch für Tamoxifen auch höher liegen als vom pU veranschlagt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Abemaciclib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2025 wieder. Dabei ist jedoch Folgendes zu beachten:

- Für Ribociclib in der Wirkstärke 200 mg zieht der pU die Packungsgröße 3-mal 42 Stück heran. Die Packungsgröße 3-mal 63 Stück stellt zwar eine wirtschaftlichere Option dar,

jedoch sind gemäß Gebrauchsinformation von Ribociclib [20] Packungen mit 42 Stück für Patientinnen und Patienten vorgesehen, die eine tägliche Ribociclib-Dosis von 400 mg (1-mal täglich 2 Tabletten) einnehmen. Da dies die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Ribociclib-Dosis darstellt, ist das Vorgehen des pU nachvollziehbar.

- Für Leuprorelin in der Wirkstärke 3,75 mg legt der pU ein Präparat zugrunde, welches nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist. Bei Ansetzen eines Präparates, das für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen ist, entstehen höhere Kosten als vom pU angegeben. Insgesamt ist darauf hinzuweisen, dass Leuprorelin mit einer Gabe 1-mal alle 3 Monate (2 Stück je Packung) [12] das wirtschaftlichere Präparat darstellt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er begründet dieses Vorgehen mit den Tragenden Gründen zu Beschlüssen des G-BA zu Palbociclib [21], Ribociclib [22] und Neratinib [23].

Das Vorgehen des pU, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, stimmt mit den Angaben in den Fachinformationen der betreffenden Wirkstoffe [1,10-19] überein.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Dies ist nachvollziehbar.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Abemaciclib Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in Höhe von 24 868,93 €, die plausibel sind. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr von den Angaben des pU abweichen können (siehe Abschnitte II 2.1 und II 2.2). Es entstehen zudem weitere Kosten für eine endokrine Therapie, zu denen der pU in Kombination mit Abemaciclib keine expliziten Angaben macht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer – mit Ausnahme von Goserelin und Leuprorelin – im letzten Behandlungsjahr von den Angaben des pU abweichen können (siehe Abschnitt II 2.1).

Die Jahrestherapiekosten für Tamoxifen sind als untere Grenze plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [18] angegebenen Dosis von 40 mg entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten.

Die Jahrestherapiekosten für Olaparib sind aufgrund des unberücksichtigten Verwurfs unterschätzt.

Die Jahrestherapiekosten für Leuprorelin (in der Wirkstärke 3,75 mg, Obergrenze) sind unterschätzt, da der pU ein Präparat ansetzt, das für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist. Die Jahrestherapiekosten für Leuprorelin (in der Wirkstärke 11,25 mg, Untergrenze) sind plausibel.

Für Anastrozol, Letrozol, Exemestan, Ribociclib, Goserelin und Triptorelin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Abemaciclib ^b	erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko	24 868,93	0	0	24 868,93	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es entstehen weitere Kosten für eine endokrine Therapie, zu denen der pU in Kombination mit Abemaciclib keine expliziten Angaben macht. Die Jahrestherapiekosten können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Tamoxifen	prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem	91,10	0	0	91,10	Die Jahrestherapiekosten sind als untere Grenze plausibel und können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Jahrestherapiekosten.
ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion	Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (Fragestellung 1)					
Goserelin		+ 2783,47 bzw.	+ 0	+ 0	+ 2783,47 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Leuprorelin		+ 1906,92 ^c –1979,86 ^d bzw.	+ 0	+ 0	+ 1906,92 ^c –1979,86 ^d bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind in der Untergrenze plausibel. In der Obergrenze sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt.
Triptorelin		+ 2684,50	+ 0	+ 0	+ 2684,50	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Olaparib als Monotherapie ^e		57 528,43	0	0	57 528,43	Die Jahrestherapiekosten sind unterschätzt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Olaparib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ^e	siehe oben					
Anastrozol		+ 143,63 bzw.	+ 0	+ 0	+ 143,63 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Letrozol		+ 170,12 bzw.	+ 0	+ 0	+ 170,12 bzw.	
Exemestan		+ 425,48 bzw.	+ 0	+ 0	+ 425,48 bzw.	
Tamoxifen		+ 91,10	+ 0	+ 0	+ 91,10	Die Jahrestherapiekosten sind als untere Grenze plausibel und können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Jahrestherapiekosten.
Goserelin		+ 2783,47 bzw.	+ 0	+ 0	+ 2783,47 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Leuprorelin		+ 1906,92 ^c –1979,86 ^d bzw.	+ 0	+ 0	+ 1906,92 ^c –1979,86 ^d bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind in der Untergrenze plausibel. In der Obergrenze sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt.
Triptorelin		+ 2684,50	+ 0	+ 0	+ 2684,50	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
ein Aromatase-inhibitor	siehe oben					
Anastrozol		143,63 bzw.	0	0	143,63 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Letrozol		+ 170,12 bzw.	+ 0	+ 0	+ 170,12 bzw.	
Exemestan ^f		+ 425,48	+ 0	+ 0	+ 425,48	
in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion						
Goserelin		+ 2783,47 bzw.	+ 0	+ 0	+ 2783,47 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Leuprorelin		+ 1906,92 ^c –1979,86 ^d bzw.	+ 0	+ 0	+ 1906,92 ^c –1979,86 ^d bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind in der Untergrenze plausibel. In der Obergrenze sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt.
Triptorelin		+ 2684,50	+ 0	+ 0	+ 2684,50	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Ribociclib	siehe oben	29 658,94	0	0	29 658,94	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
in Kombination mit einem Aromataseinhibitor						
Anastrozol		+ 143,63 bzw.	+ 0	+ 0	+ 143,63 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Letrozol		+ 170,12 bzw.	+ 0	+ 0	+ 170,12 bzw.	
Exemestan		+ 425,48	+ 0	+ 0	+ 425,48	
Goserelin		+ 2783,47 bzw.	+ 0	+ 0	+ 2783,47 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Leuprorelin		+ 1906,92 ^c –1979,86 ^d bzw.	+ 0	+ 0	+ 1906,92 ^c –1979,86 ^d bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind in der Untergrenze plausibel. In der Obergrenze sind die Jahrestherapiekosten unterschätzt.
Triptorelin		+ 2684,50	+ 0	+ 0	+ 2684,50	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
ein Aromatase-inhibitor allein	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Mammakarzinom im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko ^b (Fragestellung 2)					
Anastrozol		143,63 bzw.	0	0	143,63 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Letrozol		170,12 bzw.	0	0	170,12 bzw.	
ggf. Tamoxifen, falls Aromatase-inhibitoren nicht geeignet sind		91,10	0	0	91,10	Die Jahrestherapiekosten sind als untere Grenze plausibel und können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Jahrestherapiekosten.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
ein Aromataseinhibitor in Sequenz nach Tamoxifen	siehe oben					
Anastrozol		143,63	0	0	143,63	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
+ Tamoxifen		+ 91,10 bzw.	+ 0	+ 0	+ 91,10 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind als untere Grenze plausibel und können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Jahrestherapiekosten.
Exemestan		425,48	0	0	425,48	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
+ Tamoxifen		+ 91,10	+ 0	+ 0	+ 91,10	Die Jahrestherapiekosten sind als untere Grenze plausibel und können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Jahrestherapiekosten.
Olaparib als Monotherapie ^e		57 528,43	0	0	57 528,43	Die Jahrestherapiekosten sind unterschätzt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Olaparib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ^e	siehe oben					
Anastrozol		+ 143,63 bzw.	+ 0	+ 0	+ 143,63 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Letrozol		+ 170,12 bzw.	+ 0	+ 0	+ 170,12 bzw.	
Exemestan		+ 425,48 bzw.	+ 0	+ 0	+ 425,48 bzw.	
Tamoxifen		+ 91,10	+ 0	+ 0	+ 91,10	Die Jahrestherapiekosten sind als untere Grenze plausibel und können unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Jahrestherapiekosten.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Ribociclib	siehe oben	29 658,94	0	0	29 658,94	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
in Kombination mit einem Aromatase-inhibitor						
Anastrozol		+ 143,63 bzw.	+ 0	+ 0	+ 143,63 bzw.	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel, können jedoch unter Berücksichtigung der begrenzten Behandlungsdauer im letzten Behandlungsjahr abweichen.
Letrozol		+ 170,12 bzw.	+ 0	+ 0	+ 170,12 bzw.	
Exemestan		+ 425,48	+ 0	+ 0	+ 425,48	
<p>a. Angaben des pU b. Abemaciclib wird in Kombination mit einer endokrinen Therapie angewendet. c. Leuprorelin in der Wirkstärke 11,25 mg [12] und Gabe 1-mal alle 3 Monate d. Leuprorelin in der Wirkstärke 3,75 mg [11] und 1-mal monatlicher Gabe e. kommt nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA-Gen-1/2-Mutationen infrage f. Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin g. Gemäß G-BA soll dieser Patientengruppe als eine weitere Therapie eine adjuvante Bisphosphonat-Therapie angeboten werden. Der pU macht hierzu keine Kostangaben.</p> <p>BRCA-Gen: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Laut pU ist Abemaciclib der erste zugelassene Cyclinabhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitor für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms im frühen Stadium mit hohem Risiko eines Rezidivs und ergänzt die bisherige endokrine Standardtherapie. Dem pU zufolge kann trotz des hohen therapeutischen Bedarfs derzeit noch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis anteilig darstellen wird. Der pU rechnet nicht mit einem grundsätzlichen Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen. Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Verzenios 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Januar. 01.2026.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-51_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
3. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/824/#dossier>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, Adjuvanz, Kombination mit endokriner Therapie) [online]. 2025 [Zugriff: 04.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7105/2025-03-06_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_BAnz.pdf.
5. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: Estimated number of cases breast, both sexes, all ages [online]. 2024 [Zugriff: 25.09.2025]. URL: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie-prevalence?mode=population&group_populations=0&types=2&prev_time=5&cancers=20.
6. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2024. Stand: März [online]. 2025 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Altersgruppen. Stand: 20. Juni [online]. 2025 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen-basis-2022.html#1343584>.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Ribociclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, früh mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit Aromatasehemmer) [online]. 2025 [Zugriff: 05.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7240/2025-06-05_AM-RL-XII_Ribociclib_D-1137_BAnz.pdf.
9. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre [online]. 2026 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/inhalt.html>.
10. Novartis Europharm. Fachinformation Kisqali 200 mg Filmtabletten. April. 04.2025.
11. Takeda. Fachinformation Enantone-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. September. 09.2024.
12. Takeda. Fachinformation Trenantone 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. September. 09.2024.
13. ratiopharm. Fachinformation Anastrozol-ratiopharm 1 mg Filmtabletten. Juni. 06.2025.
14. Pfizer Pharma. Fachinformation Aromasin 25 mg überzogene Tabletten. November. 11.2023.
15. Hexal. Fachinformation LetroHEXAL 2,5 mg Filmtabletten. August. 08.2024.
16. AstraZeneca. Fachinformation Lynparza 100 mg Filmtabletten / Lynparza 150 mg Filmtabletten. Oktober. 10.2025.
17. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 3,75 mg. Januar. 01.2025.
18. ratiopharm. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm 20 mg Tabletten. Mai. 05.2024.
19. Astra Zeneca. Fachinformation Zoladex- gyn. März. 03.2024.
20. Novartis Pharma. Kisqali 200 mg Filmtabletten; Gebrauchsinformation: Information für Patienten [online]. 09.2025 [Zugriff: 13.04.2026]. URL: https://www.novartis.com/de-de/sites/novartis_de/files/395137_GI_Kisqali.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 2019 [Zugriff: 28.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) [online]. 2020 [Zugriff: 28.02.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung) [online]. 2020 [Zugriff: 02.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf.