

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Anwendungsgebiete der Nutzenbewertung von Abemaciclib.....	10
Tabelle 1-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Ergebnisse für die Populationen A1 (postmenopausale Patientinnen in der Erstlinie), B1 (postmenopausale Patientinnen in der Zweitlinie) und B2 (prä-/perimenopausale Patientinnen in der Zweitlinie) für den Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant versus Placebo+Fulvestrant für AWG B	19
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	38
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	39
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	40

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinase
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
ER-positiv	Östrogenrezeptor-positiv
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H	Hinweis
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
mBPI-sf	Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (Modified Brief Pain Inventory-short form)
Mg	Milligramm

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer
NW	Nebenwirkung
O. g.	Oben genannte
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-BR23)
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-C30)
RB	Retinoblastom
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
U. a.	Unter anderem
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
Z. B.	Zum Beispiel
ZN	Zusatznutzen
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Lilly Deutschland GmbH
Anschrift:	Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Sarah Shekarriz
Position:	Market Access Strategy Manager, Corporate Affairs
Adresse:	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg
Telefon:	+49 6172 2732702
Fax:	-
E-Mail:	marketaccess@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eli Lilly Nederland B.V.
Anschrift:	Papendorpseweg 83 3528 BJ Utrecht Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Abemaciclib
Handelsname:	Verzenios®
ATC-Code:	L01XE50

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Abemaciclib ist ein Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver, reversibler Kinase-Inhibitor. Die Behandlung mit Abemaciclib von Östrogenrezeptor (ER)-positiven Brustkrebs-Zelllinien führt zu einer Reduktion der Phosphorylierung des Retinoblastom (RB)-Proteins, einem Arrest der Zellen in der G1-Phase sowie einer Reduktion der Zellproliferation. Abemaciclib hemmt die Cyclin-abhängige Kinase (CDK)4/6 in Enzymassays. Am stärksten wird der Komplex Cyclin D1/CDK4 mit einer circa (ca.) 14-fach größeren Selektivität für D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6 blockiert. Dadurch wird besonders die Proliferation von ER-positiven Brustkrebszellen verhindert.

Die endokrine Therapie gilt nach aktuellem Stand als die bevorzugte Behandlungsmöglichkeit bei Patientinnen mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs. Der Erfolg der alleinigen Behandlung wird allerdings durch eine beträchtliche Rate an primärer beziehungsweise (bzw.) sekundärer Resistenz nach einer endokrinen Therapie limitiert.

Eine Reihe von Studien implizieren einen Zusammenhang von Cyclin D1 und CDK mit einer endokrinen Resistenz. Klinische Studien konnten zudem zeigen, dass Cyclin D bei mehr als 20% der Brustkrebsfälle amplifiziert und bei ca. 50% der Brusttumore überexprimiert ist, davon überwiegend bei ER-positiven Tumoren. Östrogene stimulieren die Zellproliferation durch die Expression von Cyclin D1, was durch eine antiöstrogene Therapie verhindert wird. Deshalb ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

es eine sinnvolle Rationale, mit dem ER und dem Cyclin D–CDK4/6-Komplex zwei Zielmoleküle zu blockieren, um durch den Synergismus der Therapieprinzipien die Resistenzentstehung zu verzögern und den Tumor effektiver zu behandeln.

Unterschiede zwischen den CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib bestehen unter anderem (u. a.) in einer größeren Selektivität für Cyclin D1/CDK4 sowie der kontinuierlichen Anwendung und Hemmung der CDK4/6 durch Abemaciclib.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Anwendungsgebiete der Nutzenbewertung von Abemaciclib

AWG A	AWG B
Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie
Unterteilung gemäß G-BA: A1) Postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. A2) Prä-/perimenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. B1) Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. B2) Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.	Unterteilung gemäß G-BA: A1) Postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. A2) Prä-/perimenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. B1) Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. B2) Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Ziel des vorliegenden Dossiers war die erneute Bewertung des Zusatznutzens (ZN) von Abemaciclib **in Kombination mit Fulvestrant** zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Anwendungsgebiet [AWG] B).

Weiteres nicht die vorliegende Nutzenbewertung betreffendes AWG ist: Abemaciclib **in Kombination mit einem Aromatasehemmer** zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (AWG A).

Tabelle 1-6: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	27.09.2018	AWG B
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	27.09.2018
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-8: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Fulvestrant
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gefolgt. Der G-BA hat bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs folgende ZVT bestimmt:

A)

A1) Die ZVT bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Erstlinie), ist:

- Anastrozol oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

A2) Die ZVT bei prä-/perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Erstlinie), ist:

- Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion oder
- ggf. Letrozol in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion bei Frauen, die zuvor mit Antiöstrogenen behandelt wurden

B)

Die ZVT bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie), ist:

B1) bei postmenopausalen Frauen:

eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit:

- Tamoxifen

oder

- Anastrozol

oder

- Fulvestrant; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung

oder

- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) gekommen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

B2) bei prä-/perimenopausalen Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie):

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.
- im vorliegenden AWG sind Tamoxifen, Letrozol, Exemestan, Megestrolacetat und Medroxyprogesteronacetat zugelassen.

Mit der Wahl von Fulvestrant als ZVT für das AWG B wird somit grundsätzlich der vom G-BA im Beratungsgespräch getroffenen Festlegung gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für das AWG B (in Kombination mit Fulvestrant) wird der Zusatznutzen (ZN) von Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur oben genannten (o. g.) ZVT anhand der Phase-III-Zulassungsstudie MONARCH-2 abgeleitet. Das AWG B umfasst prä-/perimenopausale und postmenopausale Patientinnen, die keine vorausgegangene endokrine Therapie in diesem Krankheitsstadium erhalten haben oder nach vorangegangener endokriner Therapie.

Der G-BA hat den Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vom 02.05.2019 für folgende Patientengruppen befristet:

A1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Erstlinie)¹.

B1) Postmenopausale Frauen mit HR-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie).

B2) Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie).

Der ZN wurde getrennt nach den oben benannten Patientengruppen abgeleitet. Die Patientengruppe der prä-/perimenopausalen Frauen mit HR-positivem HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A2) war nicht Bestandteil der Befristung des G-BA, daher werden für diese Population keine Daten vorgelegt. Damit folgt Lilly den Vorgaben des G-BA.

¹ Entsprechend der Befristung des G-BA ist die relevante Teilpopulation der zu Beginn der MONARCH-2-Studie bis zu einer Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen, die zuvor zu keinem Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen), für die Vorlage der finalen Studienergebnisse einzuschließen.

Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2)

Im Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant zu Placebo+Fulvestrant zeigte sich in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2) bei fünf Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant:

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (QLQ-C30), Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
 - o Verstopfung

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib zeigte sich bei der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (UE) mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 .

Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)

Im Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant zu Placebo+Fulvestrant zeigte sich in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) bei neun Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant:

- PFS
- Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
- EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
 - o Verstopfung
 - o Übelkeit und Erbrechen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- EORTC standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität (QLQ-BR23), Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
 - Symptome im Armbereich
 - Symptome im Brustbereich
- Gesundheitszustand
 - Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS), Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 7 Punkte und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um 10 Punkte
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, EORTC-QLQ-C30, Funktionsskalen
 - Soziale Funktion

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib zeigte sich bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung von Diarrhö (EORTC-QLQ-C30), der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE), UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie der Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE.

Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Im Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant zu Placebo+Fulvestrant zeigte sich in der Population der postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) bei neun Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant:

- Gesamtüberleben
- PFS
- Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie
- Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie
- EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Schmerz

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, EORTC-QLQ-C30, Funktionsskalen
 - o Emotionale Funktion
 - o Körperliche Funktion

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib zeigte sich bei der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie der Zeit bis zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE.

Für alle anderen Endpunkte ergaben sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse. In den Subgruppenauswertungen zeigte sich kein Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation.

Tabelle 1-9: Ergebnisse für die Populationen A1 (postmenopausale Patientinnen in der Erstlinie), B1 (postmenopausale Patientinnen in der Zweitlinie) und B2 (prä-/perimenopausale Patientinnen in der Zweitlinie) für den Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant versus Placebo+Fulvestrant für AWG B

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer: HR [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Wahrscheinlichkeit
Mortalität		
Gesamtüberleben		
B2	0,546 [0,206;1,445], 0,2165	-
A1	0,819 [0,608;1,102], 0,1862	-
B1	0,667 [0,455;0,977], 0,0365	Beträchtlich (H)
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben		
B2	0,372 [0,181;0,766], 0,0055	Beträchtlich (H)
A1	0,596 [0,467;0,761], <0,0001	Beträchtlich (H)
B1	0,476 [0,344;0,659], <0,0001	Erheblich (H)
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie		
B2	0,410 [0,193;0,873], 0,0167	Beträchtlich (H)
A1	0,750 [0,581;0,969], 0,0272	Gering (H)
B1	0,560 [0,402;0,779], 0,0005	Beträchtlich (H)
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie		
B2	0,271 [0,122;0,601], 0,0006	Erheblich (H)
A1	0,730 [0,562;0,947], 0,0175	Gering (H)
B1	0,497 [0,356;0,694], <0,0001	Erheblich (H)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer: HR [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Wahrscheinlichkeit
Zeit bis zur ersten nachfolgenden intravenösen Chemotherapie		
B2	0,321 [0,144;0,714], 0,0034	Erheblich (H)
A1	0,774 [0,592;1,012]; 0,0606	-
B1	0,602 [0,429;0,845]; 0,0030	Gering (H)
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Appetitlosigkeit		
B2	0,464 [0,136;1,582], 0,210	-
A1	0,931 [0,582;1,491], 0,768	-
B1	0,597 [0,354;1,009], 0,051	-
Diarrhö		
B2	3,363 [0,730;15,494], 0,100	-
A1	2,134 [1,213;3,753], 0,007	Geringerer (H)
B1	1,269 [0,662;2,435], 0,479	-
Dyspnoe		
B2	0,927 [0,270;3,185], 0,899	-
A1	1,163 [0,718;1,883], 0,540	-
B1	0,930 [0,520;1,665], 0,809	-
Fatigue		
B2	0,454 [0,166;1,242], 0,115	-
A1	0,726 [0,514;1,027], 0,068	-
B1	0,675 [0,451;1,012], 0,054	-
Finanzielle Schwierigkeiten		
B2	0,960 [0,223;4,128], 0,957	-
A1	0,751 [0,454;1,241], 0,262	-
B1	0,581 [0,257;1,317], 0,188	-
Verstopfung		
B2	0,210 [0,047;0,932], 0,026	Gering (H)
A1	0,526 [0,308;0,900], 0,017	Gering (H)
B1	0,543 [0,287;1,027], 0,057	-
Schlaflosigkeit		
B2	0,339 [0,110;1,049], 0,050	-
A1	0,707 [0,430;1,162], 0,169	-
B1	0,580 [0,325;1,034], 0,062	-
Übelkeit und Erbrechen		
B2	1,634 [0,326;8,189], 0,546	-
A1	0,542 [0,349;0,843], 0,006	Beträchtlich (H)
B1	0,491 [0,280;0,859], 0,011	Beträchtlich (H)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer: HR [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Wahrscheinlichkeit
Schmerz		
B2	0,706 [0,215;2,322], 0,565	-
A1	0,691 [0,458;1,042], 0,075	-
B1	0,485 [0,294;0,802], 0,004	Beträchtlich (H)
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Symptome im Armbereich		
B2	0,420 [0,113;1,561], 0,185	-
A1	0,483 [0,332;0,701], <0,001	Erheblich (H)
B1	0,851 [0,475;1,526], 0,592	-
Symptome im Brustbereich		
B2	0,769 [0,122;4,856], 0,779	-
A1	0,501 [0,278;0,904], 0,020	Gering (H)
B1	0,714 [0,248;2,057], 0,531	-
Nebenwirkungen der system. Therapie		
B2	0,311 [0,094;1,028], 0,045	-
A1	1,165 [0,761;1,785], 0,488	-
B1	1,071 [0,606;1,894], 0,820	-
Belastung durch Haarausfall		
B2	0,924 [0,094;9,079], 0,946	-
A1	2,346 [0,760;7,239], 0,128	-
B1	1,565 [0,327;7,495], 0,572	-
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
B2	1,163 [0,462;2,929], 0,745	-
A1	0,947 [0,700;1,282], 0,722	-
B1	0,744 [0,487;1,137], 0,171	-
Gesundheitszustand:		
ECOG-PS		
B2	0,000 [0,000;NE], 0,016	-
A1	0,738 [0,419;1,297], 0,289	-
B1	0,753 [0,337;1,683], 0,488	-
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
B2	0,941 [0,275;3,227], 0,923	-
A1	0,580 [0,398;0,845], 0,004	Beträchtlich (H)
B1	0,890 [0,548;1,446], 0,632	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer: HR [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Wahrscheinlichkeit
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
B2	0,941 [0,275;3,227], 0,923	-
A1	0,581 [0,395;0,853], 0,005	Beträchtlich (H)
B1	0,879 [0,540;1,428], 0,596	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Globaler Gesundheitsstatus		
B2	0,332 [0,090;1,222], 0,083	-
A1	0,837 [0,557;1,257], 0,390	-
B1	0,633 [0,400;1,000], 0,049	-
Kognitive Funktion		
B2	0,434 [0,156;1,206], 0,101	-
A1	0,756 [0,503;1,137], 0,177	-
B1	0,655 [0,404;1,064], 0,085	-
Emotionale Funktion		
B2	0,286 [0,050;1,631], 0,142	-
A1	0,875 [0,528;1,452], 0,605	-
B1	0,468 [0,272;0,806], 0,005	Beträchtlich (H)
Körperliche Funktion		
B2	0,374 [0,097;1,445], 0,140	-
A1	0,853 [0,562;1,294], 0,452	-
B1	0,536 [0,314;0,916], 0,021	Gering (H)
Rollenfunktion		
B2	0,369 [0,122;1,117], 0,067	-
A1	0,723 [0,490;1,065], 0,100	-
B1	0,724 [0,451;1,164], 0,180	-
Soziale Funktion		
B2	0,336 [0,087;1,292], 0,098	-
A1	0,576 [0,385;0,863], 0,007	Beträchtlich (H)
B1	0,786 [0,479;1,292], 0,338	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ¹		
Körperbild		
B2	0,981 [0,239;4,035], 0,979	-
A1	0,867 [0,548;1,370], 0,542	-
B1	1,103 [0,586;2,074], 0,763	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer: HR [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Wahrscheinlichkeit
Zukunftsperspektive		
B2	0,319 [0,050;2,057], 0,208	-
A1	0,996 [0,559;1,775], 0,987	-
B1	1,525 [0,672;3,457], 0,309	-
Freude an Sex		
B2	0,648 [0,058;7,214], 0,722	-
A1	0,992 [0,314;3,129], 0,987	-
B1	1,471 [0,311;6,949], 0,627	-
Sexuelle Aktivität		
B2	0,928 [0,267;3,225], 0,907	-
A1	1,070 [0,580;1,975], 0,827	-
B1	0,621 [0,264;1,462], 0,270	-
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
B2	4,334 [0,520;36,104], 0,140	-
A1	1,962 [1,168;3,295], 0,009	Geringerer (H)
B1	0,959 [0,516;1,783], 0,896	-
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3		
B2	5,753 [1,941;17,059], <0,001	Geringerer (H)
A1	3,391 [2,372;4,848], <0,001	Geringerer (H)
B1	2,611 [1,627;4,192], <0,001	Geringerer (H)
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
B2	0,000 [0,000;NE], 0,213	-
A1	2,288 [0,948;5,523], 0,058	-
B1	2,892 [0,654 ;12,778], 0,143	-
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse		
B2	0,000 [0,000;NE], 0,213	-
A1	3,499 [1,587;7,716], <0,001	Geringerer (H)
B1	6,487 [1,552 ;27,116], 0,003	Geringerer (H)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie MONARCH-2	Effektschätzer: HR [95%-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Wahrscheinlichkeit
<p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; H: Hinweis; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala</p> <p>¹ Symptomskalen: Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald ein Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus stattfand.</p> <p>Funktionsskalen: Eine dauerhafte Verschlechterung war erreicht, sobald eine Reduktion um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus stattfand.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die MONARCH-2 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie, die Abemaciclib+Fulvestrant gegen Placebo+Fulvestrant bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs vergleicht. Eingeschlossen wurden prä- oder postmenopausale Patientinnen für eine initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ bewertet. Sie ist damit für eine valide Beurteilung eines ZN geeignet. Für die in der Studie erhobenen Endpunkte ist eine relevante Verzerrung ebenfalls unwahrscheinlich.

Gesamtüberleben

Für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT, der sich in einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 14,0 Monate niederschlägt (HR [95%-KI]: 0,667 [0,455;0,977], p=0,0365). Die postmenopausale Patientengruppe mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) und viszeralen Metastasen profitierte hinsichtlich des Gesamtüberlebens besonders von der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter und medizinisch relevanter Vorteil für Abemaciclib+Fulvestrant (HR [95%-KI]: 0,467 [0,283;0,769], p=0,002). Dabei handelt es sich um einen Zugewinn im medianen Überleben um 21 Monate.

Dieser Vorteil zeigt sich gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer.

Dies zeigt sich nicht nur in den Ergebnissen der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, sondern bestätigt sich in den Ergebnissen der gemäß Studienprotokoll präspezifizierten Analyse der Intention to Treat (ITT)-Population der MONARCH-2-Studie mit einem statistisch signifikanten Vorteil mit einer Verlängerung des medianen Überlebens um 9,4 Monate (HR [95%-KI]: 0,757 [0,606;0,945], p=0,0137) sowie der präspezifizierten Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen (HR [95%-KI]: 0,773 [0,609;0,980], p=0,032), der sich in einer Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate niederschlägt.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (20.06.2019) lässt sich in der Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen (B2) sowie postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) kein ZN im Endpunkt Gesamtüberleben quantifizieren.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird für die Gruppe der postmenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B1) ein **Hinweis auf einen erheblichen ZN** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression. Für die Gruppe der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2) sowie der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) wird ein

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinweis auf einen beträchtlichen ZN von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie kann für beide Populationen mit endokriner Vorbehandlung (B1 und B2) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN** und für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A1), ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT abgeleitet werden.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Chemotherapie, intravenöse Chemotherapie)

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wird für die Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B2) ein **Hinweis auf einen erheblichen ZN** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen (NW). Für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B1) ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen ZN** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von NW. Für postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (A1), ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen ZN** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von NW.

Symptomatik

Im Endpunkt Symptomatik ergibt sich für prä-/perimenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B2) gemäß AM-NutzenV in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen ZN** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verringerung von Symptomen der Erkrankung.

Für postmenopausale Patientinnen ohne endokrine Vorbehandlung (A1) und für postmenopausale Patientinnen mit endokriner Vorbehandlung (B1) ergibt sich in der Gesamtschau jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand ergibt sich in der Gesamtschau in der Population der postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) und postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) ergibt sich in der Gesamtschau jeweils ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Unerwünschte Ereignisse

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) war die Zeit bis zum Auftreten für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis signifikant kürzer als im Vergleichsarm.

In allen betrachteten Patientengruppen (A1, B1 und B2) war die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses jeglichen Schweregrades bzw. für ein unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 ebenfalls signifikant kürzer. Behandlungsabbrüche mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund von unerwünschten Ereignissen traten im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm bei postmenopausalen Patientinnen (A1 und B1) statistisch signifikant häufiger auf als im Vergleichsarm.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit für die prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2) und postmenopausalen Patientinnen (A1 und B1) im Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Es ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib verzerrt sind.

Durch die für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse durchgeführten Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses werden insbesondere solche erfasst, die früh im Rahmen einer Therapie auftreten; hierbei handelt es sich häufig um unerwünschte Ereignisse, die nicht von langer Dauer sind (zum Beispiel [z. B.] Diarrhö). Die dargestellten Nachteile müssen demnach nicht notwendigerweise eine dauerhafte Belastung für die Patientin bedeuten. Auch zeigt sich trotz der erhöhten Toxizität keine Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. Symptomatik, diese besserte sich sogar unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

Fazit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt lässt sich damit für Abemaciclib+Fulvestrant bei prä-/perimenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2) aufgrund der deutlichen Verzögerung der Krankheitsprogression, der deutlichen Verlängerung der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, der klinisch relevant verlängerten Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie sowie der moderaten Verbesserung der Symptomatik ein **beträchtlicher ZN** ableiten.

Bei postmenopausalen Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) lässt sich für Abemaciclib+Fulvestrant aufgrund der deutlichen Verzögerung der Krankheitsprogression, der moderaten Verlängerung der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, der klinisch relevant verlängerten Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie, der deutlichen Verbesserung der Symptomatik, der deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustands und der deutlichen Verbesserung der Lebensqualität ein **beträchtlicher ZN** ableiten.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1) lässt sich für Abemaciclib+Fulvestrant aufgrund der deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer, der erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression, der deutlichen Verlängerung der Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie, der klinisch relevant verlängerten Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Chemotherapie, der deutlichen Verbesserung der Symptomatik sowie der deutlichen Verbesserung der Lebensqualität ein **beträchtlicher ZN** ableiten.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die relevante Zielpopulation für eine Abemaciclib-Kombinationstherapie mit Fulvestrant sind Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie. Hiervon umfasst sind somit postmenopausale sowie prä-/perimenopausale Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant entweder als initiale endokrine Therapie oder nach vorheriger endokriner Therapie erhalten.

Der lokal fortgeschrittene Brustkrebs beschreibt eine Gruppe von Tumoren, bei der eine primäre Resektion nicht möglich ist oder nicht als sinnvoll erachtet wird, da eine komplette Resektion im Gesunden nicht erreichbar ist. Lokal fortgeschritten bzw. nicht operabel bedeutet eine palliative Situation mit den Stadien nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) IIIC und IV. Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist trotz zur Zeit verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung nicht möglich. Die Behandlungsziele im metastasierten Stadium sind mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Krankheitskontrolle, Verlängerung der progressionsfreien Zeit, Symptomlinderung, Optimierung der Lebensqualität, Stabilisierung des Gesundheitszustandes, Schmerzminderung und Reduktion der unerwünschten NW der Therapie rein palliativ. Die Einschlusskriterien in der Phase-III-Zulassungsstudie MONARCH-2 von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant beinhalteten grundsätzlich eine metastasierte Erkrankung oder eine Erkrankung, die nicht mehr für eine kurative Therapie geeignet war, so dass für die gesamte Zielpopulation von einem rein palliativen Setting ausgegangen werden kann.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Prognose im metastasierten Stadium ist weiterhin schlecht und abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp, Tumorstadium, Vorliegen und Lokalisation von Metastasen, dem Alter der Patienten, Vorliegen von Komorbiditäten, der erhaltenen Behandlung sowie dem metastasenfremden Intervall. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. 24 Monate bzw. zwei bis drei Jahre. Auswertungen des deutschen Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen für den HR-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten. Darüber hinaus ergibt sich die Notwendigkeit einer Erweiterung der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten und damit der Perspektive für die Patientinnen aus verschiedenen Faktoren:

Ansprechraten/endokrine Resistenz

In Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie sprechen lediglich zwischen 17-45% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs bei Erstbehandlung auf eine endokrine Therapie an während sich bei ca. 20% zumindest eine Stabilisierung des Zustandes zeigt. Hieraus resultiert z. B. eine primäre Tamoxifen-Resistenz von ca. 44-62% sowie eine primäre Resistenz gegenüber einem Aromatasehemmer bei 41-51% der postmenopausalen Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. Somit sprechen bis zu 50% der genannten Patientinnen initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln während der Therapie eine sekundäre Resistenz.

Metastasierungsmuster

Untersuchungen haben ergeben, dass statistisch gesehen im Vergleich zu früheren Perioden eine Verschiebung in der Art der Metastasierung stattgefunden hat. Günstigere Metastasierungslokalisationen wie Knochenmetastasen werden möglicherweise durch eine verbesserte Früherkennung und Verbesserungen in der Behandlung der Primärerkrankung verhindert, so dass eine Selektion zugunsten der prognostisch ungünstigeren Leber- und Hirnmetastasen stattfindet. Dieses kann eine Ursache dafür sein, dass sich trotz verbesserter Therapiemöglichkeiten die Überlebenswahrscheinlichkeit im metastasierten Stadium nicht verbessert hat und das altersstandardisierte relative 5-Jahres-Überleben mit ca. 21% gleich im Erfassungszeitraum geblieben ist und eine Erklärung sein, warum sich therapeutische Verbesserungen beim metastasierten Brustkrebs nicht vollständig in einen Überlebensvorteil umsetzen lassen. Aber nicht nur die Metastasenlokalisation sondern auch die Tumorbiologie kann hier eine wesentliche Rolle spielen. In Folge der Verbesserung der multimodalen adjuvanten Therapien wird angenommen, dass in der metastasierten Situation Patientinnen mit aggressiveren und nach Vortherapie resistenteren Tumoren gehäuft vorkommen.

Viszerale Metastasierung

Patientinnen mit viszeralem Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, des reproduktiven Systems, des Ausscheidungs- oder Kreislaufsystems) weisen eine besonders schlechte Prognose auf. So wiesen Patienten mit initialen Knochenmetastasen bessere 5-Jahres-Überlebensraten (22,8%) im Vergleich zu denen mit initialen Hirn- (12%), Leber- (12,5%) oder Lungenmetastasen (16,8%) auf. Im deutschen TMK-Register betrug das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit ausschließlich Knochenmetastasen bei Beginn der Erstlinien-Therapie 54 Monate, bei nicht-viszeralem Metastasen mit oder ohne Knochenmetastasen 38 Monate und 28 Monate bei Patientinnen mit viszeralem Metastasierung mit oder ohne Knochenmetastasen. Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs mit viszeralem Metastasen leben im Median 15,7 Monate, Patientinnen mit Metastasen in Knochen dagegen im Median 39,3 Monate.

Einfluss auf Symptomatik/Lebensqualität/Verzögerung von Folgetherapien

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit einer verminderten Lebensqualität und für die Patientin belastenden NW verbunden sein kann. Wenn eine Chemotherapie angezeigt ist, empfehlen Leitlinien zur Behandlung eines HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs z. B. Anthrazykline bzw. Taxane. Bei den genannten Substanzklassen treten sehr häufig hämatologische Toxizitäten, Neurotoxizität, Stomatitis sowie Alopezie auf. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, die als späte NW auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten kann. In der palliativen Behandlung fortgeschrittener und metastasierter Krebserkrankungen zeigt sich, dass eine Chemotherapie in den letzten Lebenswochen zu einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität bei geringem Nutzen für den Patienten führt. Rückblickend geben Brustkrebspatientinnen verschiedener Stadien, die an klinischen Studien teilgenommen haben, in einer Befragung an, dass die Chemotherapie für sie zu den schlimmsten Erfahrungen im Krankheitsverlauf zählt. Das Hinauszögern einer in hohem Maße patientenrelevanten Folgetherapie, insbesondere einer Chemotherapie, kann für die Patientinnen demzufolge eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen darstellen und ist insofern patientenrelevant.

Der therapeutische Bedarf neuer Therapieoptionen wie Abemaciclib ergibt sich aus der nach wie vor schlechten Prognose im metastasierten Stadium, insbesondere bei Frauen mit viszeralem Metastasierung, der geringen Ansprechrate auf derzeit verfügbare Therapien, der häufigen Resistenzentwicklung auf endokrine Therapien, das Hinauszögern NW-reicherer verfügbarer Therapiealternativen wie z. B. Chemotherapien und der schlechten Lebensqualität.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Prä-/perimenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A2): 1.190 – 5.760 Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B2): 880 – 4.260 Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1): 7.180 – 34.790 Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1): 5.310 – 25.740
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); A2: Prä-/perimenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); AWG: Anwendungsgebiet; B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie erhalten (A2)	Nicht nachgewiesen	1.190 – 5.760
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten (B2)	Beträchtlich	880 – 4.260
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie erhalten (A1)	Beträchtlich	7.180 – 34.790

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten (B1)	Beträchtlich	5.310 – 25.740
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); A2: Prä-/perimenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); AWG: Anwendungsgebiet; B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
AWG B	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie erhalten (A2)	30.276,13 €	36.028.594,70 € - 174.390.508,80 €
AWG B	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten (B2)	30.276,13€	26.642.994,40 € - 128.976.313,80 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
AWG B	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie erhalten (A1)	30.276,13 €	217.382.613,40 € - 1.053.306.562,70 €
AWG B	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten (B1)	30.276,16 €	160.766.250,13 € - 779.307.586,20 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); A2: Prä-/perimenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); AWG: Anwendungsgebiet; B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
440.820.452,63 € - 2.135.980.971,50 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten (B2)	30.276,13€	26.642.994,40 € - 128.976.313,80 €
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie erhalten (A1)	30.276,13 €	217.382.613,40 € - 1.053.306.562,70 €
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten (B1)	30.276,16 €	160.766.250,13 € - 779.307.586,20 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); AWG: Anwendungsgebiet; B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
404.791.857,93 € -
1.961.590.462,70 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Prä-/perimenopausale Frauen					
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Goserelin	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie erhalten (A2)	2.235,96 €	2.660.792,40 € - 12.879.129,60 €
		Leuprorelin		1.798,38 €	2.140.072,20 € - 10.358.668,80 €
		Tamoxifen		71,10 €	84.609,00 € - 409.536 €
		Letrozol		230,17 €	273.902,30 € - 1.325.779,20 €
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Goserelin	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten (B2)	2.235,96 €	1.967.644,80 € - 9.525.189,60 €
		Leuprorelin		1.798,38 €	1.582.574,40 € - 7.661.098,80 €
		Medroxyprogesteronacetat		1.204,87 €	1.060.285,60 € - 5.132.746,20 €
		Megestrolacetat		5.409,30 €	4.760.184,00 € - 23.043.618,00 €
		Letrozol		230,17 €	202.549,60 € - 980.524,20 €
		Tamoxifen		71,10 €	62.658,00 € - 302.886,00 €
		Exemestan		418,08 €	397.910,40 € - 1.781.020,80 €
		Fulvestrant		9.591,66 €	8.440.660,80 € - 40.860.471,60 €
Postmenopausale Frauen					
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine	Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit	246,55 €	1.770.229,00 € - 8.577.474,50 €
		Fulvestrant		9591,66 €	68.868.118,80 € - 333.693.851,40 €
		Letrozol		230,17 €	1.652.620,60 € - 8.007.614,30 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Tamoxifen	Fulvestrant als initiale endokrine Therapie erhalten (A1)	71,10 €	510.498,00 € - 2.473.569,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
AWG B	Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant nach vorangegangener endokriner Therapie erhalten (B1)	246,55 €	1.309.180,50 € - 6.346.197,00 €
		Everolimus ¹		47.631,73 €	252.924.486,30 € - 1.226.040.730,20 €
		Exemestan ²		418,08 €	2.220.004,80 € - 10.761.379,20 €
		Fulvestrant		9.591,66 €	50.931.714,60 € - 246.889.328,40 €
		Letrozol		230,17 €	1.222.202,70 € - 5.924.575,80 €
		Tamoxifen		71,10 €	377.541,00 € - 1.830.114,00 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹ Zulassung in Kombination mit Exemestan zur Therapie von HR-positiven, HER2/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem NSAI gekommen ist.

² Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung.

Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); A2: Prä-/perimenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); AWG: Anwendungsgebiet; B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); B2: Prä-/perimenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR-positiv: Hormonrezeptor-positiv; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Fachinformation (FI) von Abemaciclib dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Die Einnahme von Verzenios sollte ohne Unterbrechung fortgeführt werden, solange die Patientin klinisch von der Therapie profitiert oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität.

Wenn die Patientin sich übergibt oder eine Dosis Verzenios auslässt, sollte sie angewiesen werden, die nächste Dosis wie ursprünglich geplant einzunehmen; eine zusätzliche Dosis sollte nicht eingenommen werden.

Dosisanpassungen

Bestimmte NW können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen (Empfehlungen zur Dosisanpassung bei hämatologischen Toxizitäten, Diarrhö, Anstieg der Aminotransferasen, interstitieller Lungenerkrankung/Pneumonitis sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten mit Ausnahme der vorgenannten, siehe FI).

Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung starker 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 (zu weiteren Angaben siehe FI).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion wie auch bei Patientinnen mit leichter (Child Pugh A) oder mittelschwerer Einschränkung (Child Pugh B) der Leberfunktion (zu weiteren Angaben siehe FI).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abemaciclib bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Neutropenie*
- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*
- *Venöse Thromboembolie*
- *Erhöhte Aminotransferasen*
- *Diarrhö*
- *Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- *Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren*

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib vermieden werden.

- *Viszerale Krise*

Es gibt keine Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abemaciclib bei Patientinnen mit viszeraler Krise.

- *Lactose*
- *Natrium*

(Zu weiteren Angaben siehe FI.)

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib***

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

- CYP3A4-Inhibitoren
- CYP3A4-Induktoren

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

- Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen***

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens drei Wochen nach Abschluss der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (z. B. doppelte Barrieremethoden) anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Der Einsatz von Verzenios in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für Neugeborene oder Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollen während der Behandlung mit Abemaciclib nicht stillen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Fertilität***

Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet. Zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Ratten und Hunden weisen jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verzenios hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen. Patientinnen sollten angewiesen werden, beim Steuern eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Verzenios Fatigue oder Schwindel auftreten.

Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***Neutropenie***

Neutropenie wurde sehr häufig berichtet (45,1%) und eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2% der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen.

Diarrhö

Diarrhö war die am häufigsten berichtete NW. Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

Erhöhte Aminotransferasen

Bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, wurden sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1% bzw. 14,2%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1% und 4,2% der Patientinnen berichtet.

Kreatinin

Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib bei 98,3% der Patientinnen (basierend auf Laborbefunden) zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte, bei 1,9% Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden). Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant alleine erhielten, wurde bei 78,4% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration.

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung mit Abemaciclib können Symptome wie Fatigue und Diarrhö auftreten. Es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen angewendet werden.