

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	30
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A1	Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
B1	Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie)
Ca.	Circa
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-dependent Kinase)
CSCO	Chinese Society for Clinical Oncology
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
D. h.	Das heißt
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hormonrezeptor/ Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
ID	Identifikationsnummer
ITT	Intention to treat

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mBPI-sf	Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (Modified Brief Pain Inventory-short form)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Mg	Milligramm
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer
NW	Nebenwirkung
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-BR23)
QLQC30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-C30)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	Visuelle Analogskala
Z. B.	Zum Beispiel
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 1-2) 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: 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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Abemaciclib
Handelsname:	Verzenios®
ATC-Code:	L01EF03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41207
Pharmazentralnummer (PZN)	14219274: 50 mg, 28 Filmtabletten 14219334: 50 mg, 56 Filmtabletten 14375790: 50 mg, 168 Filmtabletten 14219297: 100 mg, 28 Filmtabletten 14219340: 100 mg, 56 Filmtabletten 14376097: 100 mg, 168 Filmtabletten 14219311: 150 mg, 28 Filmtabletten 14219357: 150 mg, 56 Filmtabletten 14376105: 150 mg, 168 Filmtabletten
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C50
Alpha-ID	II111628, I102998, I102970, I102971, I102972, I102973, I102999, I102868, I18060

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 1-4 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 1-4: 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 Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (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	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: 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 Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (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: Hormonrezeptor	

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 1-6 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)

Im Zuge einer initialen Nutzenbewertung hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Beschluss zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant zunächst bis zum 15.03.2020 befristet. Der Beschluss zur erneuten Nutzenbewertung zu Abemaciclib im Anwendungsgebiet (AWG) erfolgte am 03.09.2020 und wurde zunächst bis zum 01.06.2021 und schließlich bis zum 01.12.2021 zeitlich in seiner Geltungsdauer für die Teilpopulationen a1 und b1 befristet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	a1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> • Anastrozol • Letrozol • <u>Fulvestrant</u> • ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind • Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
	b1) Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit vorangegangener endokriner Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Tamoxifen • Anastrozol • <u>Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung</u> • Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen Behandlung • Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen Behandlung • Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gekommen ist • Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Abemaciclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer • Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant • Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren Abkürzungen: G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 08. Januar 2021 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Vorgangsnummer 2020-8-324), um zu erörtern, ob sich seit dem Beschluss vom 03. September 2020 grundsätzliche Änderungen hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sowie der Akzeptanz von Fulvestrant als möglichen Komparator im AWG ergeben haben. In Form eines Schreibens vom 30. September 2021 teilte der G-BA mit, dass im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse eine Aktualisierung der ZVT erfolgt sei.

Aus den durch den G-BA vorgegebenen aktuellen Möglichkeiten (siehe Tabelle 1-6) und basierend auf den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien wird für beide Teilpopulationen a1 und b1

- **Fulvestrant**

als ZVT und zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Anwendungsgebiet ausgewählt.

Zur Akzeptanz von Fulvestrant als geeigneten Komparator für postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie führt der G-BA aus, dass zwar eine Diskrepanz zwischen der Zulassung einerseits (Einsatz nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung) und der in den Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant andererseits bestünde, jedoch in dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation ein hinreichend medizinischer Sachgrund besteht, der eine Berücksichtigung von Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator rechtfertigt.

Für die nicht von der Befristung im Zuge des Beschlusses vom 03.09.2020 umfassten Teilpopulationen a2 und b2 bestimmte der G-BA die ZVT wie folgt (Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 11. Dezember 2019 (Vorgangsnummer 2019-B-245):

a2) Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben

- 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

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

- eine endokrine Therapie nach Maßgabe des Arztes, unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

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)

Im vorliegenden Nutzendossier wird anhand der Teilpopulationen a1 und b1 der Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie bei postmenopausalen Frauen sowie als Folgetherapie von Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (AWG B) im Vergleich zur ZVT anhand patientenrelevanter Endpunkte dargestellt und quantifiziert. Bei den Teilpopulationen a1 und b1 handelt es sich um die Teilpopulationen, auf die sich die Befristung des G-BA mit Beschluss vom 03.09.2020 bezieht. Der G-BA forderte im Rahmen der Befristung die Evidenzbasis in der vorliegenden Nutzenbewertung durch die Studien MONARCH-2, MONARCH-plus und deren meta-analytische Zusammenfassung zu bilden. Den Anforderungen des G-BA aus der Befristung vom 30.09.2020 kommt der pharmazeutische Unternehmer (pU) hiermit nach.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Studien sind zum einen die europäische Zulassungsstudie MONARCH-2, die bereits im Rahmen des vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahrens aus dem Jahr 2020 vom G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens genutzt wurde. Zum anderen wird die für China zulassungsrelevante Studie MONARCH-plus herangezogen. Beide Studien vergleichen die Intervention Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und mit Placebo in Kombination mit Fulvestrant im Rahmen von doppelblinden Phase-III-Studien, die der Evidenzstufe Ib entsprechen. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingeschätzt. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse einer Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) herangezogen, die anhand der aggregierten Daten der beiden genannten Studien durchgeführt wurde. Wenn Endpunkte nur in einer der beiden Studien erhoben wurden, das heißt (d. h.) keine Meta-Analyse möglich war, dann wurde die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Zusatznutzen wird getrennt dargestellt und abgeleitet für:

- postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1) sowie
- postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 auf Endpunktebene.

Für die Teilpopulationen der prä-/perimenopausalen Patientinnen (a2 und b2) hatte der G-BA im Zuge des Beschlusses vom 03.09.2020 keine Befristung ausgesprochen. Aktuellere, nutzenbewertungsrelevante Evidenz als jene, welche bereits im Dossier vom 12. März 2020 dargestellt wurde, liegt für diese Teilpopulationen nicht vor.

Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie, A1)

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Meta-Analyse ¹	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	
A1	HR: 0,771 [0,587;1,012], 0,0606	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Meta-Analyse ¹ HR: 0,604 [0,488;0,748], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONARCH-2 ² HR: 0,730 [0,562;0,947], 0,0175	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Appetitlosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,878 [0,593;1,299], 0,5141	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Diarrhoe	Meta-Analyse ¹ HR: 2,301 [1,358;3,899], 0,0020	
Dyspnoe	Meta-Analyse ¹ HR: 1,038 [0,675;1,595], 0,8654	
Fatigue	Meta-Analyse ¹ HR: 0,811 [0,601;1,094], 0,1700	
Finanzielle Schwierigkeiten	Meta-Analyse ¹ HR: 0,818 [0,517;1,295], 0,3916	
Verstopfung	Meta-Analyse ¹ HR: 0,545 [0,342;0,869], 0,0108	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Schlaflosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,687 [0,454;1,040], 0,0760	
Übelkeit und Erbrechen	Meta-Analyse ¹ HR: 0,572 [0,388;0,843], 0,0048	
Schmerz	Meta-Analyse ¹ HR: 0,660 [0,459;0,950], 0,0252	
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Symptome im Armbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,483 [0,332;0,701], <0,001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptome im Brustbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,501 [0,278;0,904], 0,020	
Nebenwirkungen der system. Therapie	MONARCH-2 ² HR: 1,165 [0,761;1,785], 0,488	
Belastung durch Haarausfall	MONARCH-2 ² HR: 2,346 [0,760;7,239], 0,128	
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,95 [0,70;1,28], 0,7224	Zusatznutzen nicht belegt
Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline	Meta-Analyse ¹ HR: 0,981 [0,726;1,325], 0,8985	
Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,94 [0,56;1,56], 0,8043	
Gesundheitszustand:		
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,58 [0,40;0,85], 0,0042	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,58 [0,39;0,85], 0,0051	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	Meta-Analyse ¹ HR: 0,900 [0,628;1,288], 0,5644	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kognitive Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,766 [0,546;1,075], 0,1229	
Emotionale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,793 [0,521;1,207], 0,2787	
Körperliche Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,863 [0,597;1,246], 0,4313	
Rollenfunktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,773 [0,547;1,094], 0,1460	
Soziale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,565 [0,402;0,796], 0,0011	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Körperbild	MONARCH-2 ² HR: 0,867 [0,548;1,370], 0,542	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	MONARCH-2 ² HR: 0,996 [0,559;1,775], 0,987	
Freude an Sex	MONARCH-2 ² HR: 0,992 [0,314;3,129], 0,987	
Sexuelle Aktivität	MONARCH-2 ² HR: 1,070 [0,580;1,975], 0,827	
Unerwünschte Ereignisse		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 2,048 [1,270;3,300], 0,0033	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse ¹ HR: 3,496 [2,533;4,826], <0,0001	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 2,417 [1,074;5,435], 0,0329	
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 3,512 [1,679;7,347], 0,0009	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ³		
Neutropenie	Meta-Analyse ¹ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 11,524 [4,217;31,489], <0,0001	
SOC Infektionen	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,694 [1,196;2,399], 0,0030 Meta-Analyse ¹ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,614 [0,888;7,695], 0,0810 Meta-Analyse ¹ schwerwiegend: HR: 2,805 [0,547;14,391], 0,2163	
PT Diarrhoe	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 7,845 [5,612;10,966], <0,0001 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 18,30 [2,51;133,70], <0,0001	
PT Alaninaminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,29 [0,66;7,99], 0,1812	
PT Aspartataminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 1,42 [0,38;5,26], 0,5945	
Pneumonitis	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,713 [0,324;9,063], 0,5266	
SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,687 [1,124;6,424], 0,0263 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 2,00 [0,22;17,92], 0,5267	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Datenschnitt: 20.06.2019 1: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus 2: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-2 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich. 3: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse PT Kreatinin im Blut erhöht, PT Alkalische Phosphatase erhöht, PT Bilirubin im Blut erhöht und Venöse Thromboembolien wurde in den bewertungsrelevanten Kategorien kein Effektschätzer berechnet, da zu wenig Ereignisse aufgetreten sind. 4: Keine Meta-Analyse möglich, da in einer der Studien in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Abkürzungen: A1: Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (Erstlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der Brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Tabelle 1-8: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber Placebo+Fulvestrant auf Endpunktebene bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie, B1)

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Meta-Analyse ¹	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
ITT	HR: 0,722 [0,587;0,889], 0,0022	
B1	HR: 0,643 [0,447;0,925], 0,0173	
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Meta-Analyse ¹	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONARCH-2 ²	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Symptomatik: EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Appetitlosigkeit	Meta-Analyse ¹	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Belegs
Diarrhoe	Meta-Analyse ¹	
	HR: 0,634 [0,389;1,035], 0,0684	
	HR: 1,269 [0,662;2,435], 0,4733	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Dyspnoe	Meta-Analyse ¹ HR: 0,795 [0,462;1,370], 0,4093	
Fatigue	Meta-Analyse ¹ HR: 0,664 [0,457;0,964], 0,0314	
Finanzielle Schwierigkeiten	Meta-Analyse ¹ HR: 0,580 [0,282;1,192], 0,1384	
Verstopfung	Meta-Analyse ¹ HR: 0,570 [0,313;1,036], 0,0651	
Schlaflosigkeit	Meta-Analyse ¹ HR: 0,589 [0,343;1,011], 0,0550	
Übelkeit und Erbrechen	Meta-Analyse ¹ HR: 0,511 [0,303;0,861], 0,0116	
Schmerz	Meta-Analyse ¹ HR: 0,450 [0,283;0,715], 0,0007	
Symptomatik: EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Symptome im Armbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,851 [0,475;1,526], 0,592	Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	MONARCH-2 ² HR: 0,714 [0,248;2,057], 0,531	
Nebenwirkungen der system. Therapie	MONARCH-2 ² HR: 1,071 [0,606;1,894], 0,820	
Belastung durch Haarausfall	MONARCH-2 ² HR: 1,565 [0,327;7,495], 0,572	
Symptomatik: mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline oder ein Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 0,74 [0,49;1,14], 0,1710	Zusatznutzen nicht belegt
Anstieg des Scores um ≥ 2 Punkte gegenüber der Baseline	Meta-Analyse ¹ HR: 0,756 [0,494;1,156], 0,1964	
Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung	MONARCH-2 ² HR: 1,10 [0,47;2,60], 0,8272	
Gesundheitszustand:		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D VAS 7 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,89 [0,55;1,45], 0,6316	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D VAS 10 Punkte Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung	MONARCH-2 ² HR: 0,88 [0,54;1,43], 0,5958	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Globaler Gesundheitsstatus	Meta-Analyse ¹ HR: 0,615 [0,403;0,936], 0,0234	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Kognitive Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,695 [0,444;1,089], 0,1123	
Emotionale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,532 [0,318;0,889], 0,0160	
Körperliche Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,497 [0,305;0,809], 0,0050	
Rollenfunktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,741 [0,480;1,145], 0,1776	
Soziale Funktion	Meta-Analyse ¹ HR: 0,818 [0,517;1,295], 0,3913	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung		
Körperbild	MONARCH-2 ² HR: 1,103 [0,586;2,074], 0,763	Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	MONARCH-2 ² HR: 1,525 [0,672;3,457], 0,309	
Freude an Sex	MONARCH-2 ² HR: 1,471 [0,311;6,949], 0,627	
Sexuelle Aktivität	MONARCH-2 ² HR: 0,621 [0,264;1,462], 0,270	
Unerwünschte Ereignisse		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 1,023 [0,564;1,855], 0,9407	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	Meta-Analyse ¹ HR: 2,794 [1,762;4,429], <0,0001	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ¹ HR: 1,878 [0,524;6,724], 0,3331	
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	HR: 3,529 [1,021;12,194], 0,0463	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ³		
Neutropenie	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥3: HR: 20,30 [2,79;147,50], <0,0001 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 0,92 [0,08; 10,18], 0,9473	
SOC Infektionen	Meta-Analyse ¹ jeglicher Schweregrad: HR: 1,943 [1,164;3,245], 0,0111 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥3: HR: 1,05 [0,34;3,27], 0,9263 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 1,09 [0,35;3,37], 0,8834	
PT Diarrhoe	MONARCH-2 ⁴ jeglicher Schweregrad: HR: 8,27 [4,97;13,74], <0,0001	
PT Alaninaminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥3: HR: 0,59 [0,10;3,59], 0,5661	
PT Aspartataminotransferase erhöht	MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥3: HR: 0,19 [0,04;1,07], 0,0366	
Venöse Thromboembolie	MONARCH-2 ⁴ jeglicher Schweregrad: HR: 1,91 [0,42;8,71], 0,3931 MONARCH-2 ⁴ CTCAE-Grad ≥3: HR: 2,10 [0,25;17,69] 0,4845 MONARCH-2 ⁴ schwerwiegend: HR: 0,89 [0,09;8,72] 0,9190	
SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der	MONARCH-2 ⁴	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant	Ausmaß des Zusatznutzens
Leber	CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 0,89 [0,27;2,86], 0,8399	
Datenschnitt: 20.06.2019 1: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus 2: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-2 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich. 3: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse PT Alkalische Phosphatase erhöht, PT Kreatinin im Blut erhöht, PT Bilirubin im Blut erhöht und Pneumonitis wurde in den bewertungsrelevanten Kategorien kein Effektschätzer berechnet, da zu wenig Ereignisse aufgetreten sind. 4: Keine Meta-Analyse möglich, da in einer der Studien in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Abkürzungen: B1: Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (Zweitlinie); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QLQ-BR23: Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebspezifischen Lebensqualität; QLQ-C30: Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: System Organ Class; VAS: Visuelle Analogskala; vs: Versus; zbAM: zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Postmenopausale Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie (A1)	ja
	Postmenopausale Patientinnen mit vorangegangener endokriner Therapie (B1)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Die Studien MONARCH-2 und MONARCH-plus sind randomisierte, doppelblinde kontrollierte Phase-III-Studien, die Abemaciclib+Fulvestrant gegen Placebo+Fulvestrant bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs vergleichen. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingeschätzt. Zur Quantifizierung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse einer Meta-Analyse (Evidenzstufe 1a) herangezogen, die anhand der aggregierten Daten der beiden genannten Studien durchgeführt wurde. Wenn Endpunkte nur in einer der beiden Studien erhoben wurden, d. h. keine Meta-Analyse möglich war, dann wurde die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität:***Gesamtüberleben***

Die Meta-Analyse der beiden „Intention to treat (ITT)-Populationen“ der präsentierten Studien belegt unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant; das Risiko zu versterben war um fast 28% reduziert. Aufgrund der konsistenten Behandlungseffekte der ITT-Population zu den beiden betrachteten Teilpopulationen (A1 und B1) und der sich hieraus ergebenden besonderen Datenlage lässt sich der beobachtete Behandlungseffekt der ITT-Population auf die bewertungsrelevanten Teilpopulationen übertragen und die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Meta-Analyse können in der Gesamtbewertung zum Zusatznutzen herangezogen werden.

Die meta-analytische Zusammenfassung beider Studien ergab in der Teilpopulation A1 einen numerischen Vorteil einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant mit einem nahezu identischen Punktschätzer wie in der Auswertung anhand der ITT-Population. In der Teilpopulation B1 war ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zu verzeichnen mit einem ebenfalls ähnlichen Punktschätzer wie in der Auswertung der ITT-Population. Der Vorteil einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zu Placebo+Fulvestrant spiegelte sich auch im medianen Gesamtüberleben wider, das in der Studie MONARCH-2 im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm in der Teilpopulation A1 im Vergleich zum Placebo+Fulvestrant-Arm um 6,71 Monate und in der Teilpopulation B1 um 14,04 Monate verlängert war. Dies entspricht einem bisher nicht erreichten erheblichen Zugewinn der Überlebenszeit für die Patientinnen. Das mediane Überleben war in der Studie MONARCH-plus aufgrund der kürzeren Beobachtungszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.

Anhand der Daten der Meta-Analyse lässt sich insgesamt auf Basis des Behandlungseffekts der ITT-Population beider Studien sowie der hierzu konsistenten Effekte in der jeweiligen Teilpopulation, welche sich in einem der ITT-Population nahezu identischen Punktschätzer widerspiegeln, in dieser besonderen Datenlage für die **Teilpopulation A1** ein **Hinweis auf**

einen **beträchtlichen Zusatznutzen** und für die **Teilpopulation B1** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT nachweisen. 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.

Morbidität:

Progressionsfreies Überleben

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse war in der Teilpopulation A1 das progressionsfreie Überleben unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant statistisch signifikant verlängert im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant und das Risiko für einen Progress um fast 40% reduziert. In der Teilpopulation B1 waren ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und eine Reduktion des Risikos für einen Progress um fast 55% zu verzeichnen.

Basierend auf der Meta-Analyse wird für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die **Teilpopulation A1** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression, die sich auch in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 5,36 Monate in der Studie MONARCH-2 und 5,7 Monate in der Studie MONARCH-plus widerspiegelte. Für die **Teilpopulation B1** wird ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression (Verlängerung der medianen Ereigniszeit: MONARCH-2: 9,3 Monate, MONARCH-plus: 10,2 Monate).

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde lediglich in der Studie MONARCH-2 erhoben. In der Studie MONARCH-2 war in der Teilpopulation A1 unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie um 3,68 Monate verlängert, der Unterschied in den Behandlungsrmen war statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant und das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses war unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant um 27% reduziert. In der Teilpopulation B1 waren die Ergebnisse ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant. Das Risiko für das Auftreten eines Ereignisses war um 50% reduziert, die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie war unter Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zum Placebo+Fulvestrant-Arm um 10,55 Monate verlängert. Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant zeigt sich sowohl für Patientinnen der Teilpopulation A1 als auch für Patientinnen der Teilpopulation B1 als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder einer erheblichen Vermeidung von Nebenwirkungen.

Anhand der Daten der Studie MONARCH-2 ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie für die **Teilpopulation A1** ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß AM-NutzenV als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von unerwünschten Ereignissen. Für Patientinnen der **Teilpopulation B1** kann ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Fulvestrant gegenüber der ZVT abgeleitet werden. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung von unerwünschten Ereignissen, die während einer Chemotherapie auftreten können.

Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen EORTC Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie dem Modified Brief Pain Inventory-short form (mBPI-sf) erhoben. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde sowohl in der Studie MONARCH-2 als auch in der Studie MONARCH-plus erhoben und meta-analytisch ausgewertet, die Instrumente EORTC QLQ-BR23 und mBPI-sf (Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mindestens eine Größenordnung) wurden nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben, sodass eine meta-analytische Auswertung nicht möglich war.

Insgesamt ergab sich lediglich in der Skala Diarrhoe des EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein statistisch signifikanter Nachteil für die Teilpopulation A1. Demgegenüber standen mehrere statistisch signifikante Vorteile für Patientinnen der Teilpopulation A1 unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant (EORTC-QLQ-C30: Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz; EORTC-QLQ-BR23: Symptome im Armbereich, Symptome im Brustbereich). In der Teilpopulation B1 gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant, jedoch statistisch signifikante Vorteile in den Skalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz des EORTC-QLQ-C30.

Für beide Teilpopulationen zeigt sich der Vorteil in einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verringerung von Symptomen der Erkrankung. In der Gesamtschau ergibt sich folgender Zusatznutzen:

Für die **Teilpopulation A1** ergibt sich für den Endpunkt Symptomatik basierend auf der Meta-Analyse für den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur ZVT. Für den Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 lässt sich basierend auf der Studie MONARCH-2 ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten. Für den BPI-sf ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Für die **Teilpopulation B1** kann basierend auf der Meta-Analyse für den EORTC-QLQ-C30-Fragebogen ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden. Basierend

auf der Studie MONARCH-2 ist für den EORTC-QLQ-BR23-Fragebogen und den BPI-sf d ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen (EQ-5D) erhoben. Da dieser Endpunkt nur in der Studie MONARCH-2 erhoben wurde, war eine meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich.

Beim Endpunkt Gesundheitszustand lagen in der Studie MONARCH-2 in der Teilpopulation A1 statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Fulvestrant vor. In der Teilpopulation B1 gab es in der Studie MONARCH-2 keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Abemaciclib+Fulvestrant-Arm und dem Placebo+Fulvestrant-Arm.

Anhand der Daten der Studie MONARCH-2 ergibt sich in der Gesamtschau in der **Teilpopulation A1** im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm gemäß AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** 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.

Für die **Teilpopulation B1** ist ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben. Da der EORTC-QLQ-B23 nicht im Rahmen der Studie MONARCH-plus erhoben wurde, war eine meta-analytische Zusammenfassung nicht möglich.

Zusammenfassend zeigten sich für fünf der betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) für Teilpopulation A1 und Teilpopulation B1 jeweils Vorteile zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant. Für die vier betrachteten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-BR23 Fragebogens ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse ergibt sich anhand des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 in der Gesamtschau für **Teilpopulation A1 und Teilpopulation B1** jeweils ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung. Für den Fragebogen EORTC-QLQ-B23 ist, basierend auf den Daten der Studie MONARCH-2, für **Teilpopulation A1 und Teilpopulation B1** ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen der Meta-Analyse zeigen, dass in der **Teilpopulation A1** häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 auftraten. Des Weiteren kam es unter der Behandlung mit Abemaciclib+Fulvestrant häufiger zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente bzw. zum kompletten Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. Einige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI), z B. Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3), Infektionen (jeglicher Schweregrad), Diarrhoe (jeglicher Schweregrad, CTCAE Grad ≥ 3) und durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber (CTCAE Grad ≥ 3) traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant vermehrt auf.

In der **Teilpopulation B1** wurden – basierend auf den Auswertungen der Meta-Analyse – unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant häufiger unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad ≥ 3 und zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse beobachtet. UESI wie Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3), Infektionen (jeglicher Schweregrad), Diarrhoe (jeglicher Schweregrad) und Aspartat-Aminotransferase im Blut erhöht der (CTCAE-Grad ≥ 3) traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant vermehrt auf.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit für beide Teilpopulationen im Endpunkt unerwünschte Ereignisse anhand der Daten der Meta-Analyse ein **Beleg für einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Es ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib+Fulvestrant-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib+Fulvestrant 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 und gut kontrollierbar sind (zum Beispiel [z. B.] Diarrhoe). 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 teilweise unter der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Abemaciclib ist zugelassen zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie in Frage (AWG B). Die Therapie dieser Patientinnen ist

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

palliativer Natur. Für diese Patientinnen sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine längere krankheitsfreie Zeit und das Hinauszögern einer Chemotherapie unter Beibehaltung einer guten Lebensqualität von großer Bedeutung.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie sowohl in der **Teilpopulationen A1** als auch in der **Teilpopulation B1** ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** einer Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant im Vergleich zur ZVT. Diese Vorteile werden durch Nachteile hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen nicht gemindert. Denn es handelt sich bei den unerwünschten Ereignissen in der Regel um vorübergehende Ereignisse, die gut in den Griff zu bekommen sind und die keinen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Vielmehr zeigen sich sowohl in der patientenberichteten Symptomatik als auch in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante, bedeutsame Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Fulvestrant, die den Wert der gewonnen Überlebenszeit unterstreichen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In der Gesamtschau zeigt sich, dass sich die Ergebnisse der einzelnen Endpunkte aus der Studie MONARCH-2 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Die Studienpopulation lässt sich mit den Patientinnen in der deutschen Zielpopulation vergleichen. Es ist daher von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant auch in der klinischen Versorgungsrealität in Deutschland auszugehen.

Die Studie MONARCH-plus wurde vorwiegend in China durchgeführt, daher ergeben sich bezüglich der Patientencharakteristika Unterschiede im Vergleich zur Studie MONARCH-2. Die Behandlung von Patienten in China richtet sich nach der aktuellen Leitlinie der Chinese Society for Clinical Oncology (CSCO), die – wie die deutsche Leitlinie – eine unter Berücksichtigung der Vortherapie stratifizierte endokrinbasierte Behandlung empfiehlt. Die Angaben der Leitlinie der CSCO sind über weite Strecken im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien.

Grundsätzlich liefert die Studie MONARCH-2 die stärkste und aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden AWG für den hiesigen Versorgungskontext, die Resultate der Studie MONARCH-plus sind jedoch in Bezug auf die Behandlung der Patientinnen auf den deutschen Versorgungskontext hinreichend übertragbar.

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 bzw. metastasierte 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 zurzeit 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 Nebenwirkungen der Therapie rein palliativ.

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)

Brustkrebs ist in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung sowie dem metastasenfremigen Intervall. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt circa (ca.) zwei bis drei Jahre. Auswertungen des deutschen Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen für den HR-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten.

Seit der Einführung der Cyclin-abhängigen Kinase (CDK)4/6-Inhibitoren in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses hat diese Klasse an Wirkstoffen stark an Bedeutung gewonnen, dies zeigt sich auch im breiten Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren in der deutschen Versorgungsrealität. Die Einführung der CDK4/6-Inhibitoren in Kombination mit einer endokrinen Therapie kann als Fortschritt zur Verzögerung der Resistenzentwicklung in der Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebs in den letzten Jahren angesehen werden und es konnten in den vergangenen Jahren durch den Einsatz dieser Wirkstoffklasse deutliche Überlebensvorteile erreicht werden.

Der ungedeckte therapeutische Bedarf im Kontext der deutschen Versorgungsrealität ergibt sich daher überwiegend innerhalb der Gruppe der CDK4/6-Inhibitoren. Im Unterschied zu anderen CDK4/6-Inhibitoren zeigt Abemaciclib in vitro eine ca. 14-fach größere Selektivität für Cyclin D1/CDK4 im Vergleich zu Cyclin D3/CDK6. Außerdem ist Abemaciclib der erste selektive CDK4/6-Inhibitor, der eine kontinuierliche Dosierung erlaubt. Zudem konnte in der Präklinik gezeigt werden, dass erst eine kontinuierliche Gabe mit dem CDK4/6-Inhibitor zur Apoptose der Tumorzellen führen kann. Die klinischen Daten bestätigen zudem als Besonderheit eine klinische Aktivität vom Abemaciclib in der Monotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs nach zahlreichen Vortherapien und dem Vorliegen einer endokrinen Resistenz. Des Weiteren zeigen präklinische Untersuchungen, dass Abemaciclib die Blut-Hirn-Schranke passieren und Tumorwachstum verzögern kann. In einer Phase-II-Studie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs wurde eine Anti-Tumoraktivität auf Hirnmetastasen gezeigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Postmenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie (Teilpopulation a1)	7.400 – 34.790
	Prä-/perimenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie (Teilpopulation a2) ^b	1.190 -5.760
	Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b1)	5.470 – 24.900
	Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ^b	906 – 4.118
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Diese Teilpopulation ist nicht von der Befristung umfasst. Da die Patientinnen jedoch formal Gegenstand des vorliegenden Anwendungsgebietes sind, finden diese im vorliegenden Modul der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung. Abkürzungen: GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 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 1-11: 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			
B	Postmenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie (Teilpopulation a1)	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	beträchtlich	7.400 – 34.790
	Prä-/perimenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie (Teilpopulation a2) ^b	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Zusatznutzen nicht belegt ^c	1.190 -5.760
	Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b1)	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	beträchtlich	5.470 – 24.900
	Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ^b	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	Zusatznutzen nicht belegt ^c	906 – 4.118
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Teilpopulation ist nicht von der Befristung umfasst. Da die Patientinnen jedoch formal Gegenstand des vorliegenden Anwendungsgebietes sind, finden diese im vorliegenden Modul der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.</p> <p>c: Beschluss vom 03. September 2020</p> <p>Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor</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 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Postmenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie (Teilpopulation a1)	28.665,66€ ^c
	Prä-/perimenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie (Teilpopulation a2) ^b	
	Postmenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b1)	
	Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ^b	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Diese Teilpopulation ist nicht von der Befristung umfasst. Da die Patientinnen jedoch formal Gegenstand des vorliegenden Anwendungsgebietes sind, finden diese im vorliegenden Modul der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung. c: Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus der Summe der Jahrestherapiekosten für Abemaciclib (24.252,03 €) und der Jahrestherapiekosten für Fulvestrant (4.413,63 €)		

Geben Sie in

Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Postmenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie (Teilpopulation a1)	Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	178,85 €
		Fulvestrant		4.413,63 €
		Letrozol		169,27 €
		Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		29.657,77 €
		Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		30.193,15 €
		Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)		24.252,03 €
		Tamoxifen		71,32 €
	Prä-/perimenopausale Frauen ohne initiale endokrine Therapie (Teilpopulation a2) ^c	Fulvestrant	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	4.413,63 €
		Letrozol		169,27 €
		Tamoxifen		71,32 €
		Goserelin		2.236,22 €
		Leuprorelin		1.851,38 €
	Postmenopausale Frauen mit vorangegangener	Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem	178,85 €
		Fulvestrant		4.413,63 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	endokriner Therapie (Teilpopulation b1)	Letrozol	lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	169,27 €
		Ribociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		29.657,77 €
		Palbociclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant)		30.193,15 €
		Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer)		24.252,03 €
		Tamoxifen		71,32 €
		Everolimus ^d (in Kombination mit Exemestan)		12.958,96 €
		Exemestan ^e		424,50 €
	Prä-/perimenopausale Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie (Teilpopulation b2) ^c	Fulvestrant	Prä-/perimenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs	4.413,63 €
		Letrozol		169,27 €
		Tamoxifen		71,32 €
		Goserelin		2.236,22 €
		Leuprorelin		1.851,38 €
		Exemestan		424,50 €
		Medroxyprogesteronacetat		610,74 €- 2.442,95 €
Megestrolacetat	5.662,98 €			
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
<p>b: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten von 4.753,14 € ergeben.</p> <p>c: Diese Teilpopulation ist nicht von der Befristung umfasst. Da die Patientinnen jedoch formal Gegenstand des vorliegenden Anwendungsgebietes sind, finden diese im vorliegenden Modul der Vollständigkeit halber ebenfalls Berücksichtigung.</p> <p>d: Zulassung in Kombination mit Exemestan zur Therapie von Hormonrezeptor-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. Keine ZVT für initiale Therapie.</p> <p>e: Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei Frauen mit natürlicher oder induzierter Postmenopause nach Progression unter Antiöstrogenbehandlung. Keine ZVT für initiale Therapie.</p> <p>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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

Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie

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 Fachinformation.

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 Nebenwirkungen (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 Fachinformation).

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 der FI genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Neutropenie*
- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*
- *Venöse Thromboembolie*
- *Erhöhte Aminotransferasen*
- *Diarrhö*
- *Interstitielle Lungenerkrankung / Pneumonitis*
- *Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Fertilität

Der Effekt von Abemaciclib auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. In Tierstudien wurden keine Auswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Alanin-Aminotransferase (ALT)- und Aspartat-Aminotransferase (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 allein erhielten, wurde bei 78,4% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration (gemessen anhand der Iohexol-Clearance).

Überdosierung

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