

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: 22.12.2022

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	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

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).....	11
Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Endpunktebene bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CSCO	Chinese Society for Clinical Oncology
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio / Hormonrezeptor
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
mBPI-SF	Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Schmerz (Modified Brief Pain Inventory-short form)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-Breast 23)
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-C30)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class
VAS	Visuelle Analogskala
zbAM	zu bewertendes Arzneimittel

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	I1111628, 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
Verzenios 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. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. ^b	27.09.2018	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Das vorliegende Dossier beschränkt sich auf die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen, die noch keine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</p>		

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
<p><u>Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs</u></p> <p>Verzenios 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.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.</p>	27.09.2018
<p><u>Brustkrebs im frühen Stadium</u></p> <p>Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)^a.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.</p>	01.04.2022
<p>a: Weitere Informationen zu den in Abschnitt 5.1 gelisteten Studienergebnissen sind der Fachinformation zu entnehmen.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon</p>	

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)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben ^c	<u>Anastrozol</u> oder <u>Letrozol</u> oder Fulvestrant oder ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder Ribociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder 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. c: Das vorliegende Dossier umfasst die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf von Abemaciclib im Anwendungsgebiet A (Kombination mit Aromatasehemmer) bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor		

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

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant fand am 08.01.2021 ein Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-324) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der ZVT statt. Zudem übermittelte der G-BA mit Datum vom 07.10.2021 eine Information über die Änderung der ZVT für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer für die Patientenpopulation a1 (postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben). Die dort aufgeführten ZVT-Optionen wurden im Beschluss zur Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-754) mit Inkrafttreten am 19.05.2022 bestätigt und entsprechen den in Tabelle 1-6 dargestellten ZVT im AWG für die Patientenpopulation a1.

Aufgrund der Aktualität dieses Beschlusses war aus Sicht von Lilly keine erneute Beratung zur Festlegung der ZVT erforderlich. Diese Einschätzung erfolgt vor dem Hintergrund, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet seitdem nicht geändert hat und keine weiteren Arzneimittel zugelassen wurden. Zudem ergab sich in der erneuten Bewertung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA für Palbociclib im gleichen Anwendungsgebiet keine Änderung der ZVT.

Aus der gemäß Information über die Änderung der ZVT vom 07.10.2021 sowie G-BA-Beschluss vom 19.05.2022 für das AWG und die Patientenpopulation a1 festgelegten ZVT wählt Lilly **Anastrozol oder Letrozol** als ZVT zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier aus.

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)

Ziel des vorliegenden Dokuments ist die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib (Verzenio®) in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Patientenpopulation a1 des AWG A)¹.

Für das AWG A (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) liegt bereits eine Nutzenbewertung mit Beschluss vom 02.05.2019 vor. Im Rahmen dieser initialen Nutzenbewertung hat der G-BA das AWG A in vier Patientenpopulationen aufgeteilt; die Geltungsdauer des Beschlusses für die Patientenpopulation a1 wurde bis zum 31.12.2022 befristet.

In Einklang mit dieser Befristung wird daher im vorliegenden Dossier die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, gegenüber Placebo in Kombination mit Anastrozol oder Letrozol vorgenommen.

Für die Darstellung und Ableitung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zu Placebo+Anastrozol/Letrozol wurden die beiden direkt vergleichenden, randomisierten kontrollierten Studien MONARCH-3 (Zulassungsstudie für Europa) und

¹ Weitere nicht die vorliegende Nutzenbewertung betreffende AWG sind:

- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant 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.
- Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MONARCH-plus (Zulassungsstudie für China) identifiziert. Gemäß den Befristungsaufgaben des G-BA wird der aktuelle Datenschnitt der Studie MONARCH-3 (OS-interim-analysis-2 [OS-IA2] nach 255 Todesfällen vom 02.07.2021) herangezogen sowie zusätzlich die finalen Ergebnisse der Studie MONARCH-plus (Datenschnitt vom 18.05.2020). Die Studie MONARCH-3, welche bereits Gegenstand des initialen Nutzenbewertungsverfahrens war, liefert hierbei die stärkste und für den deutschen Versorgungskontext aussagekräftigste Evidenz zu Abemaciclib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die beiden identifizierten Studien sind für eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse hinreichend geeignet, da Fragestellung und Studiendesign übereinstimmen und die Endpunkte vergleichbar erhoben wurden. Zudem waren die Patientencharakteristika in den beiden Studien hinreichend ähnlich.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen, die auf aggregierten Daten der beiden Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus beruhen. Wenn ein Endpunkt nur in einer der beiden Studien erhoben wurde, d. h. eine Meta-Analyse nicht möglich war, dann wird die entsprechende Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Der Zusatznutzen wird basierend auf den Ergebnissen in Tabelle 1-7 auf Endpunktebene dargestellt.

Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol auf Endpunktebene bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Meta-Analyse ^a HR: 0,782 [0,625; 0,978], 0,0313	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Meta-Analyse ^a HR: 0,507 [0,424; 0,606], <0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie	MONARCH-3 ^b HR: 0,52 [0,39; 0,67], <0,001	Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol	Ausmaß des Zusatznutzens
Symptomatik		
EORTC-QLQ-C30, Symptomskalen		
Appetitlosigkeit – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,660 [1,327; 2,078], <0,0001	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,768 [0,562; 1,050], 0,0978	
Diarrhoe – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^c HR: 3,34 [2,52; 4,42], <0,001	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^c HR: 1,18 [0,77; 1,82], 0,460	
Dyspnoe – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,270 [1,002; 1,609], 0,0480	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,207 [0,847; 1,719], 0,2980	
Fatigue – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,363 [1,122; 1,657], 0,0018	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,875 [0,682; 1,122], 0,2929	
Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,026 [0,791; 1,332], 0,8452	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,739 [0,522; 1,047], 0,0885	
Verstopfung – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,969 [0,765; 1,227], 0,7920	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,669 [0,473; 0,945], 0,0224	
Schlaflosigkeit – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,228 [0,985; 1,530], 0,0675	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,838 [0,609; 1,154], 0,2799	
Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,423 [1,141; 1,775], 0,0017	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,581 [0,415; 0,813], 0,0015	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerz – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,025 [0,828; 1,269], 0,8173	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,693 [0,516; 0,933], 0,0155	
EORTC-QLQ-BR23, Symptomskalen		
Symptome im Armbereich - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,08 [0,84; 1,40], 0,529	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,26 [0,86; 1,85], 0,228	
Symptome im Brustbereich – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,03 [0,72; 1,46], 0,883	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,54 [0,31; 0,93], 0,024	
Nebenwirkungen der system. Therapie - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,95 [1,48; 2,56], <0,001	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,09 [0,77; 1,56], 0,629	
Belastung durch Haarausfall - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,88 [0,44; 1,74], 0,706	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,65 [0,28; 1,48], 0,294	
mBPI-sf: Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
Anstieg des Scores um ≥2 Punkte gegenüber der Baseline	MONARCH-plus ^d HR: 0,77 [0,50; 1,19], 0,249	
Gesundheitszustand:		
EQ-5D VAS 15 Punkte - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,17 [0,86; 1,59], 0,325	Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,79 [0,53; 1,18], 0,251	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol	Ausmaß des Zusatznutzens	
EQ-5D VAS 7 Punkte (ergänzend dargestellt) - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,19 [0,91; 1,56], 0,201		
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,69 [0,50; 0,96], 0,028		
EQ-5D VAS 10 Punkte (ergänzend dargestellt) - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,15 [0,88; 1,51], 0,292		
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,68 [0,49; 0,95], 0,023		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC-QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen			
Globaler Gesundheitsstatus - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,203 [0,977; 1,481], 0,0821	Zusatznutzen, Ausmaß gering Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,801 [0,611; 1,050], 0,1083		
Kognitive Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,015 [0,833; 1,235], 0,8845		
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,712 [0,553; 0,916], 0,0083		
Emotionale Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,900 [0,714; 1,134], 0,3704		
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,722 [0,525; 0,995], 0,0465		
Körperliche Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,184 [0,953; 1,471], 0,1274		
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,854 [0,645; 1,131], 0,2712		
Rollenfunktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,217 [0,988; 1,498], 0,0646		
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,965 [0,741; 1,258], 0,7941		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol	Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 1,203 [0,974; 1,486], 0,0855	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	Meta-Analyse ^a HR: 0,901 [0,682; 1,191], 0,4638	
EORTC-QLQ-BR23, Funktionsskalen		
Körperbild - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,48 [1,09; 2,01], 0,010	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,23 [0,81; 1,86], 0,325	
Zukunftsperspektive - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,92 [0,66; 1,28], 0,672	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,81 [0,53; 1,23], 0,323	
Freude an Sex - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,69 [0,34; 1,39], 0,293	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 0,66 [0,26; 1,71], 0,394	
Sexuelle Aktivität - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,52 [0,94; 2,45], 0,081	
Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung	MONARCH-3 ^b HR: 1,34 [0,77; 2,35], 0,295	
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Meta-Analyse ^a HR: 2,009 [1,424; 2,833], <0,0001	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Beleg
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)	Meta-Analyse ^a HR: 3,065 [2,390; 3,931], <0,0001	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ^a HR: 4,347 [2,195; 8,606], <0,0001	
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse	Meta-Analyse ^a HR: 4,939 [2,668; 9,143], <0,0001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol	Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ^c		
Neutropenie	MONARCH-3 ^c CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 22,86 [5,63; 92,84], <0,001	
SOC Infektionen	MONARCH-3 ^c jeglicher Schweregrad: HR: 1,36 [1,02; 1,82], 0,036 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,147 [1,004; 4,589], 0,0488 Meta-Analyse ^a schwerwiegend: HR: 1,920 [0,935; 3,942], 0,0757	
PT Diarrhoe	Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 5,909 [4,581; 7,621], <0,0001 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 6,170 [1,904; 19,994], 0,0024	
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 3,690 [1,460; 9,327], 0,0058	
PT Aspartat-Aminotransferase erhöht	Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 2,537 [0,985; 6,538], 0,0539	
PT Alkalische Phosphatase erhöht	Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 1,176 [0,227; 6,105], 0,8470	
Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis	Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 2,642 [1,118; 6,241], 0,0268	
Venöse Thromboembolie	MONARCH-3 ^f jeglicher Schweregrad: HR: 5,47 [1,29; 23,16], 0,009 MONARCH-3 ^f CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 5,83 [0,76; 44,67], 0,054 MONARCH-3 ^f schwerwiegend: HR: 5,63 [0,73; 43,16], 0,061	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vs. Placebo+Anastrozol/Letrozol	Ausmaß des Zusatznutzens
SMQ Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber	Meta-Analyse ^a jeglicher Schweregrad: HR: 1,867 [1,387; 2,512], <0,0001 Meta-Analyse ^a CTCAE-Grad ≥ 3 : HR: 3,243 [1,615; 6,515], 0,0009 MONARCH-3 ^f schwerwiegend: HR: 0,88 [0,08; 9,82], 0,921	
<p>Datenschnitt: 02.07.2021 (MONARCH-3); 18.05.2020 (MONARCH-plus)</p> <p>a: Meta-Analyse aus den Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus</p> <p>b: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-3 erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich</p> <p>c: Aufgrund der Heterogenität war eine Meta-Analyse des Endpunkts nicht möglich, somit wurde das Ergebnis der Studie MONARCH-3 herangezogen</p> <p>d: Endpunkt wurde nur in der Studie MONARCH-plus erhoben, daher ist hier keine Meta-Analyse möglich</p> <p>e: Für die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse Neutropenie (schwerwiegend), PT Diarrhoe (schwerwiegend), PT Kreatinin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend), PT Alanin-Aminotransferase erhöht (schwerwiegend), PT Aspart-Aminotransferase erhöht (schwerwiegend), PT Alkalische Phosphatase erhöht (schwerwiegend), PT Bilirubin im Blut erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend) und Interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis (CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegend) wurde kein Effektschätzer berechnet bzw. war der Effektschätzer nicht aussagekräftig, da zu wenige Ereignisse aufgetreten waren</p> <p>f: Keine sinnvolle Ergebnisinterpretation der Meta-Analyse möglich, da in der Studie MONARCH-plus in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse aufgetreten sind</p> <p>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/Hormonrezeptor; 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</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-8 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	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 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 beiden Studien MONARCH-3 und MONARCH-plus vergleichen jeweils die Intervention Abemaciclib in Kombination mit einem der beiden Aromatasehemmer Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Es handelt sich in beiden Fällen um doppelblinde Phase-III-Studien, die der Evidenzstufe Ib entsprechen. Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingeschätzt. Die beiden Studien werden in einer Meta-Analyse der Evidenzstufe 1a zusammengeführt, welche die Basis für die Herleitung des Zusatznutzens bildet.

Mortalität:**Gesamtüberleben**

Die Meta-Analyse der beiden Studien belegt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol; das Risiko zu versterben war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol um fast 22% reduziert. Das mediane Gesamtüberleben lag in der Studie MONARCH-3 im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm bei 67,1 Monaten und im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm bei 54,5 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben wurde somit im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm um über 1 Jahr (12,6 Monate) im Vergleich zum Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm verlängert. In der Studie MONARCH-plus war das mediane Gesamtüberleben im Placebo+Anastrozol/Letrozol-Arm zum finalen Datenschnitt aufgrund der kürzeren Beobachtungszeit noch nicht erreicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der durch die Meta-Analyse beider Studien gezeigte statistisch signifikante Vorteil beim Gesamtüberleben stellt eine bisher nicht erreichte moderate Verlängerung der Überlebensdauer dar. Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich somit ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** ableiten.

Morbidität:***Progressionsfreies Überleben***

Basierend auf den Daten der Meta-Analyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol im Vergleich zur Therapie mit Placebo+Anastrozol/Letrozol. Das Risiko für einen Progress war um fast 50% reduziert. Somit wird basierend auf der Meta-Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT abgeleitet. Da ein Progress für die Patientinnen mit einer starken mentalen Belastung und mit dem Auftreten neuer Symptome verbunden sein kann, stellt dieser Vorteil eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar, die sich in einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 14,2 Monate in der Studie MONARCH-3 und 13,6 Monate in der Studie MONARCH-plus widerspiegelt.

Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie

Die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie wurde lediglich in der Studie MONARCH-3 erhoben, dabei wurde die mediane Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie unter Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol nicht erreicht. Der Unterschied in den Behandlungsarmen ist jedoch statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol. Das Risiko für die Behandlung mit Chemotherapie war unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol um 48% reduziert.

Der Vorteil hinsichtlich des Hinauszögerns einer Chemotherapie unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol zeigt sich als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, die mit einer Chemotherapie assoziiert sein können.

Das Resultat zum Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ist von besonderer Relevanz, da Patientinnen, die im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium zuvor bereits einmal eine Chemotherapie erhalten hatten, von der Aufnahme in die Studie MONARCH-3 ausgeschlossen wurden. Der beobachtete Vorteil von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber Placebo+Anastrozol/Letrozol bildet somit die Verzögerung der Zeit bis zur erstmaligen Chemotherapie bei den betroffenen Patientinnen ab.

Somit ergibt sich anhand der Daten der Studie MONARCH-3 für den Endpunkt Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT.

Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der beiden European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen: Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, finanzielle Schwierigkeiten, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz) und EORTC-QLQ-BR23 (Symptomskalen: Nebenwirkungen der systemischen Therapie, Symptome im Brustbereich, Symptome im Armbereich und Belastung durch Haarausfall) sowie anhand des mBPI-sf („Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) erhoben. Für die Studie MONARCH-plus wurde der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 nicht erhoben, hier erfolgt die Darstellung der Ergebnisse lediglich anhand der Daten der Studie MONARCH-3. Für die Studie MONARCH-3 wurde der Fragebogen mBPI-sf nicht erhoben, hier erfolgt die Darstellung der Ergebnisse entsprechend anhand der Daten der Studie MONARCH-plus.

Insgesamt ergeben sich lediglich für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung Nachteile für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT (EORTC-QLQ-C30: Nachteile bei Appetitlosigkeit, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue und Übelkeit und Erbrechen; EORTC-QLQ-BR23: Nachteile bei Nebenwirkungen der systematischen Therapie), welche durch das Auftreten bekannter unerwünschter Ereignisse bedingt sind. Für keine der Symptomskalen sind statistisch signifikante Nachteile für die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung zu verzeichnen. Stattdessen zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für die Patientinnen, die mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol behandelt wurden, bei der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung (EORTC-QLQ-C30: Vorteile bei Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen und Schmerz; EORTC-QLQ-BR23: Vorteile bei Symptomen im Brustbereich). Basierend auf diesen Daten ist es im vorliegenden Fall von Abemaciclib angemessen und notwendig, die Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen und zur nachhaltigen Verschlechterung nicht separat, sondern im Gesamtbild zu interpretieren.

Auch wenn sich die Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen unterscheiden, so ist die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung vor dem Hintergrund der langfristigen Behandlung mit Abemaciclib aufgrund signifikant besserer Wirksamkeit als die relevantere Operationalisierung anzusehen. Die längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm ergibt sich immerhin aus der Tatsache, dass eine Progression der Erkrankung im Interventionsarm erst signifikant später zu beobachten ist als im Kontrollarm. Die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung reflektiert lediglich das erstmalige Auftreten von unerwünschten Ereignissen bzw. Symptomen allgemein, wodurch keine Einschätzung zur Entwicklung dieser Ereignisse über den Behandlungszeitraum möglich ist. In diesem Kontext sollte beachtet werden, dass auch der Endpunkt Symptomatik u. a. die unerwünschten Ereignisse unter Therapie widerspiegelt. Diese entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib, treten meist temporär zu Beginn der Therapie auf, lassen sich im Allgemeinen durch gezieltes Nebenwirkungsmanagement gut behandeln und gehen dadurch im Lauf der Behandlung wieder zurück, was durch Analysen mit mehreren aufeinanderfolgenden Erhebungen bestätigt werden kann. Die Fragestellung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung gibt im vorliegenden Fall eine gute Einschätzung des Auftretens unerwünschter Ereignisse über den Verlauf der Behandlung wieder. Auch kann ganz allgemein der langfristige Verlauf der Symptomatik

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dargelegt werden. Werden die vorliegenden Ergebnisse im Gesamtkontext betrachtet, so unterstreichen sie das temporäre Auftreten von unerwünschten Ereignissen, welche im Verlauf der Therapie nachlassen, so dass sich langfristig Vorteile in der Symptomatik unter der Behandlung mit Abemaciclib zeigen.

Zusammenfassend stehen sich für die mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol behandelten Patientinnen statistisch signifikante Vorteile bezüglich der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung und Nachteile hinsichtlich der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung gegenüber. Wie bereits beschrieben, beantworten die beiden Methoden zur Auswertung, Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung, jeweils andere Fragestellungen. Im vorliegenden Dossier werden beide Auswertungsmethoden zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt betrachtet kann ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt Symptomatik **nicht belegt** werden.

Gesundheitszustand

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde nur im Rahmen der Studie MONARCH-3 erhoben, so dass eine meta-analytische Auswertung nicht möglich war. Bei der Betrachtung der Ergebnisse des Endpunkts aus der Studie MONARCH-3 liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und in der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte vor. Dahingegen können für die Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei der Berücksichtigung der Minimal Important Difference von 7 bzw. 10 Punkten statistisch signifikante Vorteile im EQ-5D VAS in der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung beobachtet werden. Unterschiede in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte sind statistisch nicht signifikant.

Eine Abnahme um 15 Punkte entspricht der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vorgeschlagenen und gemäß der Modulvorlage geforderten Relevanzschwelle von 15%. Unter dieser Voraussetzung kann ein Zusatznutzen für den Gesundheitszustand nicht belegt werden. Nichtsdestotrotz zeigen die statistisch signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte Vorteile zugunsten des Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arms. Insgesamt betrachtet kann für den Endpunkt Gesundheitszustand ein **Zusatznutzen nicht belegt** werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der beiden EORTC-Fragebögen EORTC-QLQ-C30 (globaler Gesundheitsstatus sowie die fünf Funktionsskalen kognitive Funktion, emotionale Funktion, körperliche Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion) und EORTC-QLQ-BR23 (Funktionsskalen: Körperbild, Zukunftsperspektive, Freude an Sex und sexuelle Aktivität) erhoben. Analog zum Endpunkt Symptomatik wurde der Fragebogen EORTC-QLQ-C30 in beiden Studien und der Fragebogen EORTC-QLQ-BR23 nur in der Studie MONARCH-3 erhoben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigen sich für zwei der untersuchten Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 (kognitive Funktion und emotionale Funktion) bei Betrachtung der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung jeweils Vorteile zugunsten der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol. Für die Funktionsskala Körperbild des EORTC-QLQ-BR23 ergibt sich hingegen bei Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein Vorteil zugunsten der ZVT.

In der Gesamtbetrachtung überwiegen die in der Meta-Analyse beobachteten Vorteile hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT.

Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf den Daten der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen** von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Unerwünschte Ereignisse

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen sich im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3). Des Weiteren kam es unter der Behandlung mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol häufiger zum kompletten Behandlungsabbruch bzw. zum Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund unerwünschter Ereignisse. Einige unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol vermehrt auf. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung beobachteten unerwünschten Ereignisse sind konsistent mit dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Abemaciclib, welches in der Fachinformation bereits beschrieben und aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren bekannt ist. Die Ereignisse sind in der Regel transient und durch Dosisanpassung oder medikamentöse Therapien gut behandelbar.

Gemäß AM-NutzenV ergibt sich somit im Endpunkt unerwünschte Ereignisse anhand der Daten der Meta-Analyse bzw. der Studie MONARCH-3 ein **Beleg für einen geringeren Nutzen** des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der ZVT. Dabei ist einerseits zu berücksichtigen, dass eine Verzerrung aufgrund der längeren Beobachtungszeit im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm nicht ausgeschlossen werden kann. Andererseits werden bei dieser Betrachtung früher auftretende Ereignisse im Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol-Arm stärker berücksichtigt, so dass die Ergebnisse potenziell zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol verzerrt sind.

Durch die für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse durchgeführten Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses werden insbesondere solche Ereignisse 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 (z. B. Diarrhoe). Die dargestellten Nachteile müssen demnach nicht notwendigerweise eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dauerhafte Belastung für die Patientin bedeuten. Auch zeigt sich trotz der erhöhten Toxizität keine Beeinträchtigung der Lebensqualität bzw. Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität bessert sich sogar unter der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Abemaciclib kommt gemäß Zulassung in Kombination mit Anastrozol/Letrozol zur Behandlung von postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, in Frage. Die Therapie dieser Patientinnen ist palliativer Natur. Für diese Patientinnen sind eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens 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, der Verlängerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie sowie einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** einer Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol 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 meist um vorübergehende Ereignisse, die in der Regel gut therapierbar sind und die keinen nachhaltigen negativen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben. Vielmehr zeigen sich in der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile der Therapie mit Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol, 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-3 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 Aromatasehemmern 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 3, wobei die Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich zur entsprechenden Population in Deutschland bewertet werden. Die Behandlung von Patientinnen 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-3 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 und untermauern die positiven Ergebnisse der Studie MONARCH-3.

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 Anastrozol oder Letrozol sind postmenopausale Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Der lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Brustkrebs umfasst eine Gruppe von Tumoren, bei denen eine kurative Operation nicht möglich ist. Das lokal fortgeschrittene bzw. nicht operable Stadium oder das Auftreten von Fernmetastasen bedeutet eine palliative Situation mit den Stadien nach Union Internationale Contre le Cancer IIC und IV. Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist trotz zurzeit verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung nicht möglich. Zu den Behandlungszielen im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium zählen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, Symptomlinderung sowie der Erhalt bzw. die Verbesserung der Lebensqualität.

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 lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium ist ungünstig und abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp, der Lokalisation von Metastasen, dem Alter der Patientin, dem Vorliegen von Komorbiditäten, der erhaltenen Behandlung sowie dem metastasenfrem Intervall. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und die mediane Überlebenszeit für Patientinnen mit dem HR-positiven, HER2-negativen Subtyp beträgt gemäß Auswertungen des PRAEGNANT-Registers aus dem Jahr 2022 in Abhängigkeit von der Therapie zwischen 2,6 Jahren (Chemotherapie), 4,4 Jahren (endokrine Therapie) und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5,1 Jahren (Cyclin-abhängige Kinase [CDK]4/6-Inhibitor + endokrine Therapie). Das Hauptziel der palliativen Behandlung ist somit die Verlängerung des Überlebens und Symptomlinderung unter Aufrechterhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität.

Therapiestandard bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Brustkrebs war über viele Jahre die endokrine Therapie. Seit 2016 steht den Patientinnen mit den CDK4/6-Inhibitoren eine weitere Substanzklasse und Therapieoption zur Verfügung, die stark synergistische Effekte mit den endokrinen Standardtherapien aufweist. Zwar befinden sich Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs auch bei Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor zusätzlich zur endokrinen Therapie noch in einer palliativen Behandlungssituation, durch den Einsatz dieser Substanzklasse wurden in den vergangenen Jahren jedoch deutliche Überlebensvorteile erreicht. Die Bedeutung der CDK4/6-Inhibitoren zeigt sich sowohl in den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien als auch im breiten Einsatz in der Versorgungsrealität.

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. Dies gilt als potenzieller Grund dafür, dass bei Gabe von Abemaciclib Neutropenien nicht dosislimitierend sind, wodurch Abemaciclib der erste selektive CDK4/6-Inhibitor ist, bei dem eine kontinuierliche Dosierung möglich ist. Zudem zeigt Abemaciclib weniger Wechselwirkungen als andere CDK4/6-Inhibitoren, was die zeitgleiche Therapie mit anderen Medikamenten begünstigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	4.762 – 29.026
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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)

Tabelle 1-10: 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			
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	beträchtlich	4.762 – 29.026
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor				

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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	23.637,40
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: 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			
A	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	179,51
		Fulvestrant		2.816,45 ^b
		Letrozol		169,93
		Palbociclib		30.196,27
		Ribociclib		29.658,81
		Tamoxifen		72,12
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Wenn Fulvestrant in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib gegeben wird, erfolgt im 1. Monat eine zusätzliche Gabe an Tag 29, woraus sich Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten von 3.033,10 € ergeben.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor.</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 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.

Dauer der Behandlung

Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

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 können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen (Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen siehe Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***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 Fachinformation).

Besondere Patientengruppen***Ältere Patientinnen***

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung. Zur Anwendung von Abemaciclib bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung, terminaler Niereninsuffizienz oder bei dialysepflichtigen Patientinnen liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die Anwendung mit Vorsicht und einer engmaschigen Überwachung auf Anzeichen von Toxizität erfolgen.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patientinnen mit leichter (Child Pugh A) oder mittelschwerer (Child Pugh B) Leberfunktionsstörung. Bei Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) wird eine Reduzierung der Dosierungsfrequenz auf eine einmal tägliche Einnahme empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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 Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- *Neutropenie*
- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*
- *Venöse Thromboembolie*
- *Erhöhte Aminotransferasen*
- *Diarrhoe*
- *Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/ Pneumonitis*
- *Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren*
- *Viszerale Krise*
- *Lactose*
- *Natrium*

(zu weiteren Angaben siehe Fachinformation)

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

- *Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren*
- *CYP3A4-Induktoren*

(zu weiteren Angaben siehe Fachinformation)

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

- *Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind*

(zu weiteren Angaben siehe Fachinformation)

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und für mindestens 3 Wochen nach Abschluss der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden (z. B. doppelte Barrieremethoden) anwenden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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. Während bei Ratten keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt wurden, weisen zytotoxische Wirkungen auf den männlichen Reproduktionstrakt von Mäusen, Ratten und Hunden jedoch darauf hin, dass Abemaciclib die Fertilität von Männern beeinträchtigen könnte. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane bei Mäusen, Ratten oder Hunden und keine Auswirkungen auf die weibliche Fertilität und die frühe Embryonalentwicklung bei Ratten beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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 (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhoe, Infektionen, Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Alopezie und verminderter Appetit. Von den häufigsten Nebenwirkungen traten Ereignisse Grad ≥ 3 mit einer Häufigkeit von weniger als 5% auf, mit Ausnahme von Neutropenie, Leukopenie und Diarrhoe.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Neutropenie**

Neutropenie wurde studienübergreifend sehr häufig berichtet. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 wurde bei 45,1% der Patientinnen eine Neutropenie berichtet. 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.

Diarrhoe

Diarrhoe war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. 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 (siehe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abschnitt 4.2 der Fachinformation) ging die Diarrhoe auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

Erhöhte Aminotransferasen

In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 wurden bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, 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 zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 konnte bei 98,3% der Patientinnen ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte (basierend auf Laborbefunden) festgestellt werden; davon hatten 1,9% der Patientinnen Erhöhungen Grad 3 oder 4. 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) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). In klinischen Studien stiegen Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher.

Überdosierung

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