

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios[®])

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
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	41

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Vergleich Abemaciclib + Anastrozol / Letrozol vs. Placebo + Anastrozol / Letrozol für AWG A.....	16
Tabelle 1-9: Ergebnisse für den Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant versus Placebo+Fulvestrant für AWG B	20
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	35
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	37
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor (Cyclin-dependent Kinases 4/6-Inhibitor)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
ER	Östrogenrezeptor (Estrogen Receptor)
FI	Fachinformation
G1-Phase	Gap 1-Phase (Phase des Zellzyklus zwischen Kernteilung und DNA-Synthese)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H	Hinweis
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
I.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
mBPI-sf	Kurzfassung des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory (Modified Brief Pain Inventory-short form)
NSAI	Nicht-steroidaler Aromatasehemmer
NW	Nebenwirkung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
O. g.	Oben genannte
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
QLQ-BR23	Standardisiertes Instrument zur Messung der brustkrebsspezifischen Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-BR23)
QLQ-C30	Standardisiertes Instrument zur Messung der Lebensqualität (Quality of Life Questionnaire-C30)
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TTFC	Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (Time to First Chemotherapy)
TTSD	Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (Time to Sustained Deterioration)
U. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VAS	Visuelle Analogskala
Z. B.	Zum Beispiel
ZN	Zusatznutzen
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Sarah Shekarriz
Position:	Market Access Strategy Manager, Corporate Affairs
Adresse:	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg
Telefon:	06172-227327
Fax:	06172-2732358
E-Mail:	shekarriz_sarah@lilly.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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

Klinische Studien konnten zeigen, dass Cyclin D bei ca. 50% der Brusttumore überexprimiert ist, davon überwiegend bei ER-positiven Tumoren. Östrogene stimulieren die Zellproliferation durch die Expression von Cyclin D1. Eine sinnvolle Rationale ist daher, mit dem ER und dem Cyclin D-CDK4/6-Komplex zwei Zielmoleküle zu blockieren, um durch

den Synergismus der Therapieprinzipien die Resistenzentstehung zu verzögern und den Tumor effektiver zu behandeln.

Unterschiede der CDK4/6-Inhibitoren Palbociclib, Ribociclib und Abemaciclib bestehen u. a. in einer größeren Selektivität für D1/CDK4 sowie der kontinuierlichen Anwendung und Hemmung der CDK4/6 durch Abemaciclib.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: 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-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	27.09.2018	A
Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen 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	27.09.2018	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

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 1-7 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 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Anastrozol oder Letrozol
B	Frauen 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	Fulvestrant

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2

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

Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gefolgt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der G-BA hat bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs folgende ZVT bestimmt:

a1) Die ZVT bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie ist:

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

a2) Die ZVT bei prä- und perimenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie ist:

Tamoxifen in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion.

b1) Die ZVT bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist, eine weitere endokrine Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie mit

Tamoxifen

oder

Anastrozol

oder

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

oder

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

oder

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

oder

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

b2) bei prä- und perimenopausalen Frauen, bei denen es nach endokriner Therapie zu einer Progression gekommen ist:

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

Mit der Wahl von Anastrozol oder Letrozol (Anastrozol/Letrozol) als ZVT für das Anwendungsgebiet (AWG) A sowie von Fulvestrant für das AWG B wird somit grundsätzlich der vom G-BA im Beratungsgespräch getroffenen Festlegung gefolgt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für das AWG A wird der Zusatznutzen (ZN) von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol mit der Phase-III-Zulassungsstudie MONARCH-3 abgeleitet. Die Studie schloss postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ein, die keine vorausgegangene systemische Therapie in diesem Krankheitsstadium erhalten haben.

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

Basierend auf den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien und der Versorgungsrealität wird der ZN für das AWG B unabhängig von der Vortherapie aber getrennt nach Menopausenstatus abgeleitet.

Zusätzlich werden nachfolgend die Ergebnisse für den Stratifizierungsfaktor bzw. Subpopulation nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) bei positiver Heterogenität dargestellt, da dieses Merkmal ein bekannter prognostischer Effektmodifikator ist und insbesondere für Patientinnen mit viszeralen Metastasen ein hoher medizinischer Bedarf besteht.

AWG A:

Es zeigte sich bei folgenden Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol.

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie (TTFC)

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol zeigte sich bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (TTSD) von Diarrhö, gemessen anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-QLQ-C30, sowie der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE), der unerwünschten Ereignisse (UE) CTCAE-Grad ≥ 3 sowie bis zum Behandlungsabbruch aufgrund UE.

Bei allen anderen Endpunkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Ergebnisse der Subpopulationen für die Art der Erkrankung wurden nicht dargestellt, da keine signifikante Heterogenität vorlag.

Tabelle 1-8: Ergebnisse für den Vergleich Abemaciclib + Anastrozol / Letrozol vs. Placebo + Anastrozol / Letrozol für AWG A

Endpunkt	Effektmaß: HR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
Mortalität		
Gesamtüberleben	1,07 [0,69;1,66], 0,757	-
Morbidität		
PFS	0,54 [0,42;0,69], <0,001	Erheblich (H)
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie	0,73 [0,54;0,98], 0,035	Gering (H)
TTFC	0,73 [0,54;0,99], 0,039	Gering (H)
TTFC, i.v.	0,75 [0,54;1,03], 0,073	-
TTSD Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)		
<i>Appetitlosigkeit</i>	1,18 [0,87;1,62], 0,284	-
<i>Diarrhö</i>	2,07 [1,51;2,84], <0,001	Geringerer (H)
<i>Dyspnoe</i>	1,02 [0,75;1,39], 0,877	-
<i>Fatigue</i>	1,04 [0,79;1,36], 0,789	-
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>	0,85 [0,62;1,18], 0,340	-
<i>Verstopfung</i>	0,79 [0,58;1,07], 0,123	-
<i>Schlaflosigkeit</i>	0,96 [0,71;1,29], 0,760	-
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>	0,86 [0,64;1,17], 0,338	-
<i>Schmerz</i>	0,90 [0,67;1,21], 0,481	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaß: HR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
TTSD Symptomatik (EORTC-QLQ-BR23)		
<i>Symptome im Armbereich</i>	1,17 [0,88;1,55], 0,274	-
<i>Symptome im Brustbereich</i>	0,87 [0,60;1,25], 0,447	-
<i>NW der systemischen Therapie</i>	1,28 [0,96;1,71], 0,098	-
<i>Belastung durch Haarausfall</i>	0,74 [0,49;1,11], 0,138	-
Gesundheitszustand		
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2	1,14 [0,63;2,09], 0,660	-
TTSD EQ-5D VAS; 7 Punkte	0,86 [0,65;1,15], 0,316	-
Lebensqualität (QoL)		
TTSD QoL (EORTC-QLQ-C30)		
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>	1,07 [0,79;1,44], 0,668	-
<i>Kognitive Funktion</i>	0,84 [0,64;1,10], 0,205	-
<i>Emotionale Funktion</i>	0,87 [0,63;1,18], 0,364	-
<i>Körperliche Funktion</i>	0,93 [0,70;1,24], 0,629	-
<i>Rollenfunktion</i>	1,15 [0,86;1,52], 0,337	-
<i>Soziale Funktion</i>	1,04 [0,77;1,39], 0,814	-
TTSD QoL (EORTC-QLQ-BR23)		
<i>Körperbild</i>	1,32 [0,96;1,81], 0,084	-
<i>Zukunftsperspektive</i>	0,94 [0,68;1,29], 0,706	-
<i>Freude an Sex</i>	1,03 [0,69;1,53], 0,883	-
<i>Sexuelle Aktivität</i>	1,10 [0,77;1,57], 0,593	-
UE: Zeit bis zum Auftreten		
SUE	1,90 [1,24;2,90], 0,003	Geringerer (H)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	3,14 [2,25;4,39], <0,001	
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE	6,04 [2,18;16,70], <0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Effektmaß: HR [95%-KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
Behandlungsabbruch nur eines der beiden Medikamente aufgrund UE	6,25 [2,73;14,34], <0,001	
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur QoL; H: Hinweis; HR: Hazard Ratio; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; NW: Nebenwirkung; PFS: progressionsfreies Überleben; QoL: Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTFC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie; TTSD: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als Anstieg um mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder Tod aus jeglicher Ursache; UE: unerwünschtes Ereignis		

AWG B:***Prä-/perimenopausale Patientinnen:***

Im Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant zu Placebo+Fulvestrant zeigte sich in der Population der prä-/perimenopausalen Patientinnen bei sieben Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant:

- PFS
- TTSD der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30):
 - o Verstopfung
 - o Nebenwirkungen (NW) der systemischen Therapie
- Gesundheitszustand
 - o TTSD des EQ-5D-VAS
- TTSD der Lebensqualität (QoL) (EORTC-QLQ-C30):
 - o Emotionale Funktion
 - o Körperliche Funktion
 - o Rollenfunktion

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib zeigte sich bei der TTSD von Diarrhö (EORTC-QLQ-C30) und der Zeit bis zum UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Postmenopausale Patientinnen:

Im Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant zu Placebo+Fulvestrant zeigte sich in der Population der postmenopausalen Patientinnen bei zehn Endpunkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant:

- PFS
- TTFC
- TTSD der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30):
 - o Fatigue
 - o Finanzielle Schwierigkeiten
 - o Schlaflosigkeit
 - o Schmerz
- TTSD der Symptomatik (EORTC-QLQ-BR23)
 - o Symptome im Armbereich
 - o Symptome im Brustbereich
- TTSD der QoL (EORTC-QLQ-C30)
 - o Kognitive Funktion
 - o Rollenfunktion

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib zeigte sich bei der TTSD von Diarrhö (EORTC-QLQ-C30), Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und bis zum Behandlungsabbruch aufgrund UE.

Postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen

In der Subpopulation der Art der Erkrankung ergaben sich bei postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen bei sieben Endpunkten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Abemaciclib+Fulvestrant:

- Gesamtüberleben
- TTSD der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)
 - o Appetitlosigkeit
 - o Finanzielle Schwierigkeiten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Verstopfung
- Schlaflosigkeit
- TTSD der QoL
 - EORTC-QLQ-C30: Kognitive Funktion
 - EORTC-QLQ-BR23: Sexuelle Aktivität

Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abemaciclib zeigte sich bei der TTSD des Körperbildes (EORTC-QLQ-BR23) bei postmenopausalen Patientinnen mit anderen Metastasen.

Bei allen anderen Endpunkten ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 1-9: Ergebnisse für den Vergleich Abemaciclib+Fulvestrant versus Placebo+Fulvestrant für AWG B

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektmaß: HR [95%- KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
Mortalität		
Gesamtüberleben		
- Prä-/perimeno.	0,73 [0,27;1,96], 0,528	-
Postmeno.	0,87 [0,59;1,28], 0,479	-
Postmeno. mit viszeralen Metast.	0,54 [0,34;0,849], 0,006	Erheblich (H)
Morbidität		
PFS		
- Prä-/perimeno.	0,45 [0,26;0,75], 0,002	Beträchtlich (H)
Postmeno.	0,58 [0,46;0,73], <0,001	Erheblich (H)
Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie		
- Prä-/perimeno.	0,71 [0,38;1,31], 0,268	-
Postmeno.	0,80 [0,60;1,04], 0,100	-
TTEC		
- Prä-/perimeno.	0,64 [0,36;1,14], 0,125	-
Postmeno.	0,76 [0,59;0,99], 0,039	Gering (H)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektmaß: HR [95%- KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
TTSD Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)		
<i>Appetitlosigkeit</i>		
- Prä-/perimeno.	0,66 [0,34;1,27], 0,211	-
Postmeno.	0,88 [0,67;1,15], 0,342	-
Postmeno. mit viszeralen Metast.	0,67 [0,47;0,94], 0,025	Gering (H)
<i>Diarrhö</i>		
- Prä-/perimeno.	2,51 [1,37;4,61], 0,003	Geringerer (H)
Postmeno.	1,96 [1,47;2,60], <0,001	Geringerer (H)
<i>Dyspnoe</i>		
- Prä-/perimeno.	0,59 [0,32;1,10], 0,092	-
Postmeno.	1,04 [0,78;1,39], 0,763	-
<i>Fatigue</i>		
- Prä-/perimeno.	0,68 [0,39;1,20], 0,176	-
Postmeno.	0,78 [0,61;0,99], 0,040	Gering (H)
<i>Finanzielle Schwierigkeiten</i>		
- Prä-/perimeno.	0,61 [0,30;1,24], 0,167	-
Postmeno.	0,71 [0,53;0,96], 0,024	Gering (H)
Postmeno. mit viszeralen Metast.	0,54 [0,37;0,77], 0,001	Gering (H)
<i>Verstopfung</i>		
- Prä-/perimeno.	0,43 [0,20;0,91], 0,023	Gering (H)
Postmeno.	0,76 [0,57;1,02], 0,064	-
Postmeno. mit viszeralen Metast.	0,55 [0,38;0,79], 0,001	Beträchtlich (H)
<i>Schlaflosigkeit</i>		
- Prä-/perimeno.	0,63 [0,35;1,14], 0,121	-
Postmeno.	0,74 [0,56;0,98], 0,034	Gering (H)
Postmeno. mit viszeralen Metast.	0,60 [0,42;0,86], 0,006	Beträchtlich (H)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektmaß: HR [95%- KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>		
- Prä-/perimeno.	1,19 [0,56;2,53], 0,649	-
Postmeno.	0,80 [0,62;1,04], 0,098	-
<i>Schmerz</i>		
- Prä-/perimeno.	0,64 [0,34;1,20], 0,162	-
Postmeno.	0,61 [0,47;0,79], <0,001	Beträchtlich (H)
TTSD Symptomatik (EORTC-QLQ-BR23)		
<i>Symptome im Armbereich</i>		
- Prä-/perimeno.	0,57 [0,31;1,04], 0,061	-
Postmeno.	0,68 [0,53;0,88], 0,004	Beträchtlich (H)
<i>Symptome im Brustbereich</i>		
- Prä-/perimeno.	0,64 [0,31;1,33], 0,229	-
Postmeno.	0,72 [0,53;0,999], 0,048	Gering (H)
<i>NW der systemischen Therapie</i>		
- Prä-/perimeno.	0,55 [0,31;0,99], 0,044	Beträchtlich (H)
Postmeno.	1,04 [0,80;1,36], 0,754	-
<i>Belastung durch Haarausfall</i>		
- Prä-/perimeno.	0,51 [0,20;1,26], 0,136	-
Postmeno.	1,17 [0,82;1,68], 0,396	-
mBPI-sf „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“		
- Prä-/perimeno.	1,05 [0,57;1,92], 0,890	-
Postmeno.	0,89 [0,68;1,16], 0,373	-
Gesundheitszustand		
ECOG-PS ≥ 2		
- Prä-/perimeno.	0,12 [0,01;1,00], 0,018	-
Postmeno.	0,82 [0,50;1,36], 0,442	-
TTSD EQ-5D-VAS (7 Punkte)		
- Prä-/perimeno.	0,46 [0,23;0,89], 0,018	Beträchtlich (H)
Postmeno.	0,81 [0,63;1,04], 0,100	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektmaß: HR [95%- KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
Lebensqualität (QoL)		
TTSD QoL (EORTC-QLQ-C30)		
<i>Globaler Gesundheitsstatus</i>		
- Prä-/perimeno.	0,63 [0,33;1,20], 0,154	-
Postmeno.	0,90 [0,70;1,16], 0,410	-
<i>Kognitive Funktion</i>		
- Prä-/perimeno.	0,68 [0,40;1,16], 0,149	-
Postmeno.	0,75 [0,58;0,96], 0,023	Gering (H)
Postmeno. mit viszerale Metast.	0,52 [0,38;0,72], <0,001	Erheblich (H)
<i>Emotionale Funktion</i>		
- Prä-/perimeno.	0,35 [0,18;0,71], 0,002	Erheblich (H)
Postmeno.	0,89 [0,67;1,18], 0,426	-
<i>Körperliche Funktion</i>		
- Prä-/perimeno.	0,32 [0,17;0,61], <0,001	Erheblich (H)
Postmeno.	0,77 [0,58;1,01], 0,061	-
<i>Rollenfunktion</i>		
- Prä-/perimeno.	0,53 [0,30;0,93], 0,024	Gering (H)
Postmeno.	0,76 [0,59;0,98], 0,036	Gering (H)
<i>Soziale Funktion</i>		
- Prä-/perimeno.	0,73 [0,39;1,35], 0,312	-
Postmeno.	0,85 [0,66;1,10], 0,227	-
TTSD QoL (EORTC-QLQ-BR23)		
<i>Körperbild</i>		
- Prä-/perimeno.	0,60 [0,31;1,14], 0,113	-
Postmeno.	0,96 [0,73;1,28], 0,808	-
Postmeno. mit anderen Metast.	2,61 [1,09;6,25], 0,027	Geringerer (H)
<i>Zukunftsperspektive</i>		
- Prä-/perimeno.	0,80 [0,39;1,67], 0,551	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektmaß: HR [95%- KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
Postmeno.	0,96 [0,70;1,32], 0,813	-
<i>Freude an Sex</i>		
- Prä-/perimeno.	0,50 [0,22;1,19], 0,111	-
Postmeno.	0,93 [0,65;1,34], 0,708	-
<i>Sexuelle Aktivität</i>		
- Prä-/perimeno.	0,91 [0,47;1,76], 0,777	-
Postmeno.	0,84 [0,61;1,14], 0,257	-
Postmeno. mit viszeralen Metastasen	0,57 [0,39;0,82], 0,003	Beträchtlich (H)
UE: Zeit bis zum Auftreten		
SUE		
- Prä-/perimeno.	2,19 [0,46;10,41], 0,313	-
Postmeno.	1,97 [1,24;3,14], 0,004	Geringerer (H)
UE CTCAE-Grad ≥ 3		
- Prä-/perimeno.	5,64 [2,54;12,55], <0,001	Geringerer (H)
Postmeno.	3,34 [2,43;4,59], <0,001	Geringerer (H)
Kompletter Behandlungsabbruch aufgrund UE		
- Prä-/perimeno.	4,18* [0,22;79,00] 0,340	-
Postmeno.	2,32 [1,03;5,23], 0,036	Geringerer (H)
Behandlungsabbruch mindestens eines der beiden Medikamente aufgrund UE		
- Prä-/perimeno.	5,38* [0,30;97,41] 0,255	-
Postmeno.	4,43 [2,03;9,65], <0,001	Geringerer (H)
*Relatives Risiko Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: Hinweis; HR: Hazard Ratio; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; mBPI-sf: Modified Brief Pain Inventory-short form; Metast.: Metastasen; NW: Nebenwirkung; PFS: progressionsfreies Überleben; QoL: Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTFC: Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie; TTSD: Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, definiert als Anstieg um		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektmaß: HR [95%- KI] p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens Aussagesicherheit
mindestens 10 Punkte gegenüber Baseline ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus oder Tod aus jeglicher Ursache; UE: unerwünschtes Ereignis		

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht^b
Kodierung^a	Kurzbezeichnung	
A	Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	Ja
B	Frauen 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	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

AWG A:

Die MONARCH-3 ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde Studie, die Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol gegen Placebo+Anastrozol/Letrozol bei postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die keine vorausgegangene systemische Therapie in diesem Krankheitsstadium erhalten haben, vergleicht. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ bewertet und ist damit für eine valide Beurteilung eines ZN geeignet.

Verlängerung des PFS

Für den Endpunkt wird ein **Hinweis auf einen erheblichen ZN** von Abemaciclib gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression.

Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie

Für den Endpunkt wird ein **Hinweis auf einen geringen ZN** von Abemaciclib gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verzögerung der Krankheitsprogression.

Verlängerung der TTFC

Für den Endpunkt wird ein **Hinweis auf einen geringen ZN** von Abemaciclib abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von NW.

UE

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für SUE, UE mit einem CTCAE Grad von ≥ 3 und Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE unter Abemaciclib. Für den Endpunkt UE resultiert in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**.

Fazit

Insgesamt bestehen für Abemaciclib+Anastrozol/Letrozol bei postmenopausalen Frauen als initiale endokrine Therapie deutliche Vorteile in den Morbiditätsendpunkten PFS, Zeit bis zum Ende der nächsten Therapielinie und TTFC, denen Nachteile bei den UE gegenüberstehen. Diese Nachteile sind allerdings auf bekannte, meist gut therapierbare UE zurückzuführen und treten in der Regel nur vorübergehend auf. Eine von Lilly initiierte Patientenpräferenzstudie zeigte, dass die zusätzlich gewonnene Lebenszeit aber auch die zusätzlich gewonnene Zeit bis zur Krankheitsverschlechterung im Vordergrund der Wahl der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapie der Patientinnen steht. UE hingegen spielen bei einer multidimensionalen Entscheidungsfindung, vor der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs stehen, eine untergeordnete Rolle.

In der Gesamtschau der Ergebnisse auf Endpunktebene lässt sich für die postmenopausalen Patientinnen ein Hinweis auf einen **beträchtlichen ZN** gegenüber der ZVT ableiten.

AWG B:

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

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben liegt für postmenopausale Patientinnen mit viszerale Metastasen ein **Hinweis auf einen erheblichen ZN** von Abemaciclib gegenüber der ZVT vor. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige und gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

Verlängerung des PFS

Für prä-/perimenopausale Patientinnen liegt wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN** von Abemaciclib gegenüber der ZVT vor. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verzögerung der Krankheitsprogression.

Für postmenopausale Patientinnen liegt ein **Hinweis auf einen erheblichen ZN** von Abemaciclib gegenüber der ZVT vor, da eine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression gezeigt werden konnte.

Verlängerung der TTFC

Für postmenopausale Patientinnen liegt ein **Hinweis auf einen geringen ZN** von Abemaciclib gegenüber der ZVT vor. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von NW.

Verbesserung der Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde anhand der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 erhoben. Hierbei wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemessen.

Bei den prä-/perimenopausalen Patientinnen wurde eine gegenüber der ZVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verringerung von Symptomen der Erkrankung gezeigt. In der Gesamtschau liegt ein **Hinweis auf einen geringen ZN vor**.

Für postmenopausale Patientinnen und postmenopausale Patientinnen mit viszeralen Metastasen ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen ZN** im Vergleich zur ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Verringerung von Symptomen der Erkrankung.

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde anhand der Fragebögen ECOG-PS und EQ-5D VAS (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) erhoben.

Für prä-/perimenopausalen Patientinnen ergibt sich für den Gesundheitszustand ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN** 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.

Verbesserung der QoL

Zur Beurteilung der QoL wurden die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-BR23 herangezogen. Hierbei wurde die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gemessen.

Für postmenopausale Patientinnen liegt in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringen ZN** im Vergleich zur ZVT vor. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

Für prä-/perimenopausalen Patientinnen sowie bei postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen ergibt sich in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN**. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten spürbaren Linderung der Erkrankung.

UE

Für prä-/perimenopausale Patientinnen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für UE mit einem CTCAE Grad von ≥ 3 unter Abemaciclib. Für den Endpunkt resultiert ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für postmenopausale Patientinnen zeigte sich ein erhöhtes Risiko für SUE, UE mit einem CTCAE Grad von ≥ 3 und Behandlungsabbrüche aufgrund von UE unter Abemaciclib. Für den Endpunkt UE resultiert in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**.

Fazit

Insgesamt lässt sich damit für Abemaciclib+Fulvestrant bei prä-/perimenopausalen Patientinnen aufgrund der deutlichen Verzögerung der Krankheitsprogression, der deutlichen Verbesserung der QoL sowie der moderaten Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Symptomatik ein **beträchtlicher ZN** ableiten.

Bei postmenopausalen Patientinnen lässt sich für Abemaciclib+Fulvestrant aufgrund der erheblichen Verzögerung der Krankheitsprogression, der relevanten Vermeidung von NW sowie der moderaten Verbesserung der QoL und Symptomatik ein **beträchtlicher ZN** ableiten.

Bei postmenopausalen Patientinnen mit viszerale Metastasen lässt sich für Abemaciclib+Fulvestrant aufgrund der erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer sowie der deutlichen Verbesserung der QoL ein **erheblicher ZN** ableiten.

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

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

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

AWG A:

Die Zielpopulation für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer umfasst gemäß Zulassung Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

AWG B:

Die Zielpopulation für Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant umfasst gemäß Zulassung Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Der lokal fortgeschrittene Brustkrebs beschreibt eine Gruppe von Tumoren, bei der eine primäre Resektion nicht möglich ist oder nicht als sinnvoll erachtet wird, da eine komplette Resektion im Gesunden nicht erreichbar ist. Lokal fortgeschritten bzw. nicht operabel bedeutet eine palliative Situation mit den Stadien nach Union Internationale Contre le Cancer (UICC) IIIC und IV. Beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs ist trotz zur Zeit verschiedener zur Verfügung stehender Behandlungsmöglichkeiten eine dauerhafte Heilung nicht möglich. Insbesondere für Patientinnen mit viszerale Metastasen und damit ungünstiger Prognose besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs mit viszerale Metastasen leben im Median 15,7 Monate, die mit Knochenmetastasen 39,3 Monate. Die Behandlungsziele im metastasierten Stadium sind mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und der Krankheitskontrolle, Verlängerung der progressionsfreien Zeit, Symptomlinderung, Optimierung der QoL, Stabilisierung des Gesundheitszustandes, Schmerzminderung und Reduktion der UE der Therapie rein palliativ.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Prognose im metastasierten Stadium ist weiterhin schlecht und abhängig von verschiedenen Faktoren wie dem molekularen Subtyp, Tumorstadium, Vorliegen und Lokalisation von Metastasen, dem Alter der Patienten, Vorliegen von Komorbiditäten, der erhaltenen Behandlung sowie dem metastasenfremden Intervall. Die metastasierte Erkrankung ist nicht heilbar und das mediane Überleben nach Diagnose beträgt ca. 24 Monate bis 36 Monate. Auswertungen des deutschen Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) zeigen für den HR-positiven/HER2-negativen Subtyp mediane Überlebenszeiten von 33,8 Monaten. Darüber hinaus ergibt sich die Notwendigkeit einer Erweiterung der therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten und damit der Perspektive für die Patientinnen aus verschiedenen Faktoren:

Geringe Ansprechraten/häufige endokrine Resistenz

In Abhängigkeit von der jeweiligen Therapie sprechen lediglich zwischen 17 – 45% der Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs bei Erstbehandlung auf eine endokrine Therapie an. Zudem sprechen bis zu 50% der genannten Patientinnen initial nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre oder de novo Resistenz) oder entwickeln während der Therapie eine sekundäre Resistenz.

Schlechte Prognose bei Patientinnen mit viszeraler Metastasierung unter derzeitiger Therapie

Patientinnen mit viszeralen Metastasen (einschließlich Lunge, Herz, Organen des Intestinaltraktes, des reproduktiven Systems, des Ausscheidungs- oder Kreislaufsystems) weisen eine besonders schlechte Prognose auf. So wiesen Patienten mit initialen Knochenmetastasen bessere 5-Jahres-Überlebensraten (22,8%) im Vergleich zu denen mit initialen Hirn- (12%), Leber- (12,5%) oder Lungenmetastasen (16,8%) auf. Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs mit viszeralen Metastasen leben im Median 15,7 Monate, Patientinnen mit Metastasen in Knochen dagegen im Median 39,3 Monate.

Negativer Einfluss von durch Folgetherapien (Chemotherapien) entstandene NW auf die QoL

Untersuchungen zeigen, dass eine Chemotherapie häufig mit einer verminderten QoL und starken NW verbunden sein kann. Wenn eine Chemotherapie angezeigt ist, empfehlen Leitlinien zur Behandlung eines HER2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs z. B. Anthrazykline bzw. Taxane. Bei den genannten Substanzklassen treten sehr häufig hämatologische Toxizitäten, Neurotoxizität, Stomatitis sowie Alopezie auf. Bei Anthrazyklinen wird zudem auf eine Kardiotoxizität hingewiesen, die als späte NW auch noch Monate nach Absetzen der eigentlichen Behandlung auftreten kann. In der palliativen Behandlung fortgeschrittener und metastasierter Krebserkrankungen zeigt sich, dass eine Chemotherapie in den letzten Lebenswochen zu einer deutlichen Verschlechterung der QoL bei geringem Nutzen führt. Rückblickend geben Brustkrebspatientinnen verschiedener

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stadien, die an klinischen Studien teilgenommen haben, in einer Befragung an, dass eine erfolgte Chemotherapie für sie zu den schlimmsten Erfahrungen durch die Erkrankung zählt. Somit kann das Hinauszögern einer Folgetherapie (Chemotherapie) für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen darstellen.

Der therapeutische Bedarf neuer Therapieoptionen wie Abemaciclib ergibt sich aus der nach wie vor schlechten Prognose im metastasierten Stadium, insbesondere bei Frauen mit viszeraler Metastasierung, der geringen Ansprechrate auf derzeit verfügbare Therapien, der häufigen Resistenzentwicklung auf endokrine Therapien und der schlechten QoL.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Frauen mit Hormonrezeptor positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	1.541-7.423
B	Frauen mit Hormonrezeptor positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie	1.198-9.259

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	In Kombination mit Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Postmenopausal: als initiale endokrine Therapie	Beträchtlich	1.118-5.110
B	In Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Prä-/perimenopausal	Beträchtlich	170-1.315
		Postmenopausal	Beträchtlich	1.028-7.944
		Postmenopausal mit viszeraler Metastasierung	Erheblich	449-3.479
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	In Kombination mit Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	41.008,92 €	63.187.611,11 € - 304.402.386,39 €
B	In Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Prä-/perimenopausale Frauen	6.971.516,95 € - 53.926.734,03 €
		Postmenopausale Frauen	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2			

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
112.316.301,01 € - 684.104.006,43 €

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	In Kombination mit Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie	41.008,92 €	45.850.706,52 € - 209.536.255,50 €
B	In Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Prä-/Perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie oder - mit vorangegangener endokriner Therapie	41.008,92 €	6.971.516,95 € - 53.926.734,03 €
		Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie oder - mit vorangegangener endokriner Therapie	41.008,92 €	42.157.173,06 € - 325.774.886,01 €
		Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: mit viszeraler Metastasierung - als initiale endokrine Therapie oder - mit vorangegangener endokriner Therapie	41.008,92 €	18.413.006,52 € - 142.670.043,86 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
94.976.658,72 € - 589.257.171,48 €

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	In Kombination mit Aromatasehemmer bei Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Anastrozol	Prä-/Perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie	303,38 €	23.627,84 € - 107.978,47 €
		Everolimus ¹		53.738,75 €	4.185.338,28 € - 19.126.861,48 €
		Exemestan		418,08 €	32.651,12 € - 148.803,29 €
		Fulvestrant		12.278,10 €	777.297,90 € - 3.552.226,43 €
		Goserelin		2.235,96 €	174.143,16 € - 795.828,63 €
		Letrozol		289,05 €	22.512,07 € - 102.879,42 €
		Leuprorelin		879,51 €	136.997,87 € - 626.075,85 €
		Palbociclib		47.621,03 €	2.774.032,74 € - 12.677.240,48 €
		Tamoxifen		71,10 €	5.537,64 € - 25.306,84 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Anastrozol	Prä-/Perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - nach vorangegangener endokriner Therapie	303,38 €	14.857,05 € - 84.322,76 €
		Everolimus		53.738,75 €	2.631.716,97 € - 14.936.586,65 €
		Exemestan		418,08 €	20.474,25 € - 116.203,76 €
		Fulvestrant		12.278,10 €	488.760,51 € - 2.774.011,72 €
		Goserelin		2.235,96 €	109.500,23 € - 621.480,07 €
		Letrozol		289,05 €	14.155,46 € - 80.340,80 €
		Leuprorelin		879,51 €	86.143,48 € - 488.916,40 €
		Palbociclib		47.621,03 €	1.744.296,05 € - 9.899.935,81 €
		Tamoxifen		71,10 €	3.482,04 € - 19.762,67 €
		Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie	303,38 €	339.194,38 € - 1.550.107,42 €
		Everolimus ¹		53.738,75 €	60.083.497,31 € - 274.579.652,08 €
		Exemestan		418,08 €	467.438,01 € - 2.136.176,71 €
		Fulvestrant		12.278,10 €	11.158.662,25 € - 50.994.727,92 €
		Letrozol		289,05 €	323.176,68 € - 1.476.907,04 €
		Palbociclib		47.621,03 €	39.823.206,00 € - 181.990.771,78 €
		Ribociclib		66.046,28 €	73.844.138,39 € - 337.465.339,64 €
		Tamoxifen		71,10 €	79.496,77 € - 363.297,68 €
		Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem	303,38 €	89.770,07 € - 509.499,49 €
		Everolimus		53.738,75 €	15.901.501,11 € - 90.250.643,25 €
		Exemestan		418,08 €	123.710,61 € - 702.132,59 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Fulvestrant	Brustkrebs: - nach vorangegangener endokriner Therapie	12.278,10 €	2.953.214,91 € - 16.761.282,06 €
		Letrozol		289,05 €	85.530,88 € - 485.439,50 €
		Palbociclib		47.621,03 €	10.539.478,94 € - 59.817.922,03 €
		Tamoxifen		71,10 €	21.039,35 € - 119.411,07 €
B	In Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit Hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs	Anastrozol	Prä-/perimenopausale Frauen mit Hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie oder	303,38 €	51.573,89 € - 398.939,22 €
		Fulvestrant		9.980,32 €	1.696.654,40 € - 13.124.120,80 €
		Goserelin		2.235,96 €	380.112,63 € - 2.940.283,02 €
		Letrozol		289,05 €	49.138,43 € - 380.100,20 €
		Leuprorelin		1.759,02 €	299.033,40 € - 2.313.111,30 €
		Palbociclib		35.617,92 €	6.055.046,40 € - 46.837.564,80 €
		Anastrozol	Postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs: - als initiale endokrine Therapie oder	303,38 €	311.870,36 € - 2.410.017,62 €
		Everolimus ¹		53.738,75 €	55.243.432,14 € - 426.900.607,93 €
		Fulvestrant		9.980,32 €	10.259.768,96 € - 79.283.662,08 €
		Exemestan		418,08 €	429.783,24 € - 3.321.204,35 €
		Letrozol		289,05 €	297.142,97 € - 2.296.209,89 €
		Palbociclib		35.617,92 €	36.615.221,76 € - 282.948.756,48 €
		Ribociclib		66.046,28 €	67.895.575,84 € - 524.671.648,32 €
		Tamoxifen		71,10 €	73.092,86 € - 564.834,29 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>1 Zulassung in Kombination mit Exemestan zur Therapie von Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen fortgeschrittenen Mammakarzinom 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>Abkürzungen: HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; NSAI: Nicht-steroidaler Aromatasehemmer</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 Verzenios[®] dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

Dosisanpassungen

Bestimmte NW können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen.

Zu Empfehlungen zum Vorgehen bei hämatologischen Toxizitäten, bei Diarrhö und bei Anstieg der Aminotransferasen bzw. der entsprechenden Überwachung siehe FI.

Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Einnahme darf mit oder ohne Nahrungsmittel erfolgen. Es sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden.

Die Patientinnen sollten ihre Tabletten jeden Tag möglichst zu denselben Uhrzeiten einnehmen.

Die Tablette ist als Ganzes zu schlucken (die Tabletten sollten vor dem Schlucken nicht gekaut, zerbrochen oder geteilt werden).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

- *Viszerale Krise*

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

- *Lactose*
- *Natrium*

(Zu weiteren Angaben siehe FI)

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

- CYP3A4-Inhibitoren
- CYP3A4-Induktoren

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

- Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Beschreibung ausgewählter NW

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). Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration.