

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenio)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 25.04.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse der prämenopausalen Patientinnen: Abemaciclib+ET im Vergleich zur ET	15
Tabelle 1-8: Ergebnisse der postmenopausalen Patientinnen: Abemaciclib+ET im Vergleich zur ET	18
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	27
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V.
AI	Aromatasehemmer
ALN	Axilläre Lymphknoten
ASK	Arzneistoffkatalog-Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BCS	Mammakarzinomspezifische Subskala
Bzgl.	Bezüglich
CDK4/6-Inhibitor	Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor (Cyclin-Dependent Kinases 4/6-Inhibitor)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cyp	Cytochrom
DRFS	Fernmetastasenfreies Überleben (distant relapse-free survival)
EP	Endpunkt
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen
ESS	Endocrine symptom scale
ET	Endokrine Therapie
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACIT-Fatigue	Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue)
FACT-B	Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast)
FACT-ES	Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie (Functional Assessment of Cancer Therapy - Endocrine Symptoms)
FACT-G	Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität - onkologischen Kernfragebogen – (Functional Assessment of Cancer Therapy – General)
FI	Fachinformation
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
Hinw.	Hinweis
HR	Hazard Ratio
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
IDFS	Invasives krankheitsfreies Überleben (invasive disease-free survival)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankungen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KI67	Antigen Ki (Kiel)-67
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinizing Hormone Releasing Hormone)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
NE	Nicht errechenbar/nicht erreicht
NW	Nebenwirkung
OFS	Suppression der Ovarialfunktion (ovarial function suppression)
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales/Familiäres Wohlbefinden (Social/Family Well-Being)
TOI	Trial Outcome Index
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
Vs.	Versus
VTE	Venöse Thromboembolie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wahrscheinl.	Wahrscheinlichkeit
WW	Wechselwirkung
Z. B.	Zum Beispiel
ZBAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Abemaciclib
Handelsname:	Verzenios®
ATC-Code:	L01EF03
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	41207
Pharmazentralnummer (PZN)	14219274: 50 mg, 28 Filmtabletten 14219334: 50 mg, 56 Filmtabletten 14375790: 50 mg, 168 Filmtabletten 14219297: 100 mg, 28 Filmtabletten 14219340: 100 mg, 56 Filmtabletten 14376097: 100 mg, 168 Filmtabletten 14219311: 150 mg, 28 Filmtabletten 14219357: 150 mg, 56 Filmtabletten 14376105: 150 mg, 168 Filmtabletten
ICD-10-GM-Code	ICD-10 C50
Alpha-ID	II111628, I102998, I102970, I102971, I102972, I102973, I102999, I102868, I110488

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 in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1)	01.04.2022	A

a: Angabe „A“ bis „Z“.

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
Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie	27.09.2018

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	
A1	Postmenopausale Frauen	Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, gegebenenfalls (ggf.) Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen
A2	Prämenopausale Frauen	Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)
A3	Männer	Tamoxifen

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.

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

Die Patienten in beiden Behandlungsarmen der MONARCH-E-Studie erhalten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach Wahl des Arztes (z. B. Tamoxifen und / oder einen der Aromatasehemmer (AI) Anastrozol, Letrozol oder Exemestan, mit oder ohne Suppression der Ovarialfunktion (OFS) gemäß Standardpraxis). Die endokrine Standardtherapie wird dabei primär durch den Menopausenstatus bestimmt. Die MONARCH-E-Studie richtet sich damit nach geltenden Leitlinien, wie z. B. den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) e.V..

Die MONARCH-E-Studie stellt aufgrund des Studiendesigns und der Durchführung eine adäquate Studie dar, die zur Bestimmung des Zusatznutzens (ZN) von Abemaciclib in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie für die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) genannten Anwendungsgebiete (AWG) herangezogen werden kann. Lilly folgt bezüglich (bzgl.) der Darstellung der Studienergebnisse dem G-BA und den vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) und leitet den ZN für die AWG getrennt nach Menopausenstatus und Geschlecht im Vergleich zu den vorgegebenen ZVT ab.

In den Dossier-Analysen wurden ausschließlich Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der Studie die entsprechenden ZVT gemäß Tabelle 1-6 erhalten haben.

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 die AWG wird der ZN von Abemaciclib in Kombination mit der jeweiligen endokrinen Therapie (ET) im Vergleich zur ZVT anhand der Phase-III-Zulassungsstudie MONARCH-E (entsprechend der für die Zulassung relevanten Kohorte 1 der Studie) abgeleitet. Dieses erfolgt getrennt nach Menopausenstatus für prämenopausale und postmenopausale Patientinnen sowie die Population der Männer.

Prämenopausale Patientinnen

Im Vergleich Abemaciclib+ET versus (vs.) ET zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+ET für die Endpunkte

- Invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS) und
- Fernmetastasenfreies Überleben (DRFS).

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib zeigten sich in den Endpunkten Unerwünschte Ereignisse (UE): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Behandlungsabbruch aufgrund von UE sowie verschiedene UE von speziellem Interesse (UESI).

Postmenopausale Patientinnen

Im Vergleich Abemaciclib+ET vs. einer ET zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abemaciclib+ET für die Endpunkte

- IDFS und
- DRFS.

Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Abemaciclib ergaben sich bei den Endpunkten UE: SUE, UE CTCAE-Grad ≥ 3 , Behandlungsabbruch aufgrund von UE sowie verschiedene UESI.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Männer

Für die Teilpopulation der Männer liegen Daten für 19 männliche Patienten vor. Aufgrund der geringen Patienten- und Ereigniszahlen in beiden Behandlungsarmen können statistische Tests daher nicht sinnvoll durchgeführt werden und Unterschiede in den relativen Häufigkeiten zwischen den Behandlungsarmen sind nicht sinnvoll interpretierbar. Die Ergebnisse werden daher nachfolgend nicht dargestellt.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der prämenopausalen Patientinnen: Abemaciclib+ET im Vergleich zur ET

EP in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des ZN
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 1,46 [0,69; 3,13], 0,3217 ² 17/553 (3,1) vs. 11/535 (2,1)	Kein ZN belegt
Morbidität		
IDFS	HR: 0,52 [0,36; 0,74], 0,0003 ² 45/553 (8,1) vs. 81/535 (15,1) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,680 [0,572; 0,808], <0,0001	ZN, Ausmaß erheblich Wahrscheinl.: Hinw.
DRFS	HR: 0,54 [0,36; 0,80], 0,0020 ² 38/553 (6,9) vs. 66/535 (12,3) Zulassungspopulation ⁵ HR: 0,669 [0,554; 0,809], <0,0001	ZN, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinl.: Hinw.
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,05 [-0,18;0,07], 0,4082 ³	Kein ZN belegt
Symptomatik: FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,27 [-0,40;-0,14], <0,0001 ³	
Symptomatik: FACT-ES		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09], 0,0008 ³	
ESS 18	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10], 0,0004 ³	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EP in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des ZN	
HRQoL			
HRQoL: FACT-B			
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,23 [-0,35;-0,10], 0,0005 ³	Kein ZN belegt	
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,18 [-0,30;-0,05], 0,0064 ³		
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,23 [-0,36;-0,11], 0,0003 ³		
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: -0,12 [-0,25;0,00], 0,0525 ³		
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,08 [-0,20;0,05], 0,2283 ³		
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,18 [-0,31;-0,06], 0,0046 ³		
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,22 [-0,34;-0,09], 0,0008 ³		
TOI	Hedges'g: -0,25 [-0,37;-0,12], 0,0001 ³		
Unerwünschte Ereignisse (UE)			
Gesamtraten UE			
Schwerwiegendes UE	RR: 1,56 [1,07; 2,29], 0,0217 ⁴ 63/553 (11,4) vs. 39/535 (7,3)	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinl.: Hinw.	
UE CTCAE-Grad ≥3	RR: 3,23 [2,56; 4,08], <0,0001 ⁴ 244/553 (44,1) vs. 73/535 (13,6)		
Behandlungsabbruch aufgrund UE	RR: 11,13 [4,87; 25,41], <0,0001 ⁴ 69/553 (12,5) vs. 6/535 (1,1)		
UE von speziellem Interesse			
UESI CTCAE-Grad ≥ 3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 8,71 [4,72; 16,05], <0,0001 ⁴ 99/553 (17,9) vs. 11/535 (2,1)		
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,30 [1,15; 1,48], <0,0001 ⁴ 299/553 (54,1) vs. 222/535 (41,5)		
UESI CTCAE-Grad ≥ 3: SOC Infektionen	RR: 2,03 [0,97; 4,27], 0,0617 ⁴ 21/553 (3,8) vs. 10/535 (1,9)		
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 1,74 [0,81; 3,74], 0,1546 ⁴ 18/553 (3,3) vs. 10/535 (1,9)		
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 13,86 [9,82; 19,55], <0,0001 ⁴ 444/553 (80,3) vs. 31/535 (5,8)		
UESI CTCAE-Grad ≥ 3: PT Diarrhoe	RR: 14,51 [3,49; 60,42], 0,0002 ⁴ 30/553 (5,4) vs. 2/535 (0,4)		
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EP in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des ZN
UESI CTCAE-Grad \geq 3: Hepatische Ereignisse	RR: 13,54 [1,79;102,64], 0,0117 ⁴ 14/553 (2,5) vs. 1/535 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: Hepatische Ereignisse	RR: 4,84 [0,23;100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
UESI: VTE (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,67 [1,24; 75,32], 0,0302 ⁴ 10/553 (1,8) vs. 1/535 (0,2)	
UESI CTCAE-Grad \geq 3: VTE	RR: 4,84 [0,57; 41,27], 0,1495 ⁴ 5/553 (0,9) vs. 1/535 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: VTE	RR: 3,87 [0,43; 34,51], 0,2255 ⁴ 4/553 (0,7) vs. 1/535 (0,2)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,61 [0,71; 3,65], 0,2522 ⁴ 15/553 (2,7) vs. 9/535 (1,7)	
UESI CTCAE-Grad \geq 3: ILD/Pneumonitis	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)	
Schwerwiegendes UESI: ILD/Pneumonitis	RR: 4,84 [0,23;100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad \geq 3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 2,90 [0,12; 71,09], 0,5138 ⁴ 1/553 (0,2) vs. 0/535 (0,0)	
Schwerwiegendes UESI: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 4,84 [0,23;100,53], 0,3085 ⁴ 2/553 (0,4) vs. 0/535 (0,0)	
<p>Datenschnitt: 01.04.2021</p> <p>ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1)</p> <p>1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen; 2: p-Wert für Ereigniszeitanalysen aus Log-rank-Test; 3: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell: Veränderung des patientenberichteten Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des jeweiligen patientenberichteten Endpunkts haben; 4: p-Wert basierend auf Z-Test; 5: Komplette Zulassungspopulation ohne Trennung nach Menopausentatus und Geschlecht</p> <p>Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESS: Endocrine symptom scale; ET: Endokrine Therapie; EP: Endpunkt; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptomes; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität - onkologischer Kernfragebogen; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Hinw.: Hinweis; HR: Hazard Ratio; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PT: Preferred Terms nach MedDRA; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; VTE: Venöse Thromboembolie; Wahrscheinl.: Wahrscheinlichkeit; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZN: Zusatznutzen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse der postmenopausalen Patientinnen: Abemaciclib+ET im Vergleich zur ET

EP in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des ZN
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,94 [0,65; 1,36], 0,7381 ² 54/1284 (4,2) vs. 58/1264 (4,6)	Kein ZN belegt
Morbidität		
IDFS	HR: 0,74 [0,58; 0,93], 0,0102 ² 122/1284 (9,5) vs. 165/1264 (13,1) Zulassungspopulation ⁵ : HR: 0,680 [0,572; 0,808], <0,0001	ZN, Ausmaß gering Wahrscheinl.: Hinw.
DRFS	HR: 0,71 [0,55; 0,92], 0,0094 ² 100/1284 (7,8) vs. 140/1264 (11,1) Zulassungspopulation ⁵ : HR: 0,669 [0,554; 0,809], <0,0001	ZN, Ausmaß gering Wahrscheinl.: Hinw.
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand		
Gesundheitszustand: EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,14 [-0,23;-0,06], 0,0008 ³	Kein ZN belegt
Symptomatik: FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,27 [-0,35;-0,18], <0,0001 ³	
Symptomatik: FACT-ES		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,15 [-0,23;-0,07], 0,0004 ³	
ESS 18	Hedges'g: -0,18 [-0,26;-0,10], <0,0001 ³	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EP in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des ZN	
HRQoL			
HRQoL: FACT-B			
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,25;-0,08], 0,0001 ³	Kein ZN belegt	
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,11 [-0,19;-0,02], 0,0109 ³		
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,27 [-0,35;-0,19], <0,0001 ³		
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: 0,01 [-0,07;0,10], 0,7673 ³		
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,03 [-0,11;0,06], 0,5444 ³		
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,17 [-0,25;-0,09], <0,0001 ³		
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,24;-0,08], 0,0002 ³		
TOI	Hedges'g: -0,23 [-0,31;-0,15], <0,0001 ³		
Unerwünschte Ereignisse (UE)			
Gesamtraten UE			
Schwerwiegendes UE	RR: 1,60 [1,30; 1,98], <0,0001 ⁴ 200/1283 (15,6) vs. 123/1265 (9,7)	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinl.: Hinw.	
UE CTCAE-Grad ≥3	RR: 2,99 [2,61; 3,41], <0,0001 ⁴ 645/1283 (50,3) vs. 213/1265 (16,8)		
Behandlungsabbruch aufgrund UE	RR: 19,86 [11,68; 33,78], <0,0001 ⁴ 282/1283 (22,0) vs. 14/1265 (1,1)		
UE von speziellem Interesse			
UESI CTCAE-Grad ≥ 3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 36,20 [17,15; 76,39], <0,0001 ⁴ 257/1283 (20,0) vs. 7/1265 (0,6)		
Schwerwiegendes UESI: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 4,93 [0,24;102,58], 0,3030 ⁴ 2/1283 (0,2) vs. 0/1265 (0,0)		
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,28 [1,17; 1,41], <0,0001 ⁴ 600/1283 (46,8) vs. 462/1265 (36,5)		
UESI CTCAE-Grad ≥ 3: SOC Infektionen	RR: 1,89 [1,27; 2,81], 0,0016 ⁴ 69/1283 (5,4) vs. 36/1265 (2,8)		
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 2,00 [1,34; 2,99], 0,0007 ⁴ 69/1283 (5,4) vs. 34/1265 (2,7)		
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,49 [7,93; 11,37], <0,0001 ⁴ 1059/1283 (82,5) vs. 110/1265 (8,7)		
UESI CTCAE-Grad ≥ 3: PT Diarrhoe	RR: 61,62 [15,28;248,59], <0,0001 ⁴ 125/1283 (9,7) vs. 2/1265 (0,2)		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

EP in der Studie MONARCH-E	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des ZN
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 22,68 [1,34;384,42], 0,0307 ⁴ 11/1283 (0,9) vs. 0/1265 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad \geq 3: Hepatische Ereignisse	RR: 4,03 [2,10; 7,76], <0,0001 ⁴ 45/1283 (3,5) vs. 11/1265 (0,9)	
Schwerwiegendes UESI: Hepatische Ereignisse	RR: 3,94 [0,44; 35,24], 0,2194 ⁴ 4/1283 (0,3) vs. 1/1265 (0,1)	
UESI: VTE (jeglicher Schweregrad)	RR: 3,62 [1,74; 7,52], 0,0006 ⁴ 33/1283 (2,6) vs. 9/1265 (0,7)	
UESI CTCAE-Grad \geq 3: VTE	RR: 3,45 [1,14; 10,46], 0,0285 ⁴ 14/1283 (1,1) vs. 4/1265 (0,3)	
Schwerwiegendes UESI: VTE	RR: 3,45 [1,14; 10,46], 0,0285 ⁴ 14/1283 (1,1) vs. 4/1265 (0,3)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,91 [1,05; 3,47], 0,0340 ⁴ 31/1283 (2,4) vs. 16/1265 (1,3)	
UESI CTCAE-Grad \geq 3: ILD/Pneumonitis	RR: 5,92 [0,71; 49,07], 0,0996 ⁴ 6/1283 (0,5) vs. 1/1265 (0,1)	
Schwerwiegendes UESI: ILD/Pneumonitis	RR: 6,90 [0,85; 56,02], 0,0706 ⁴ 7/1283 (0,5) vs. 1/1265 (0,1)	
UESI CTCAE-Grad \geq 3: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 3,94 [1,12; 13,94], 0,0332 ⁴ 12/1283 (0,9) vs. 3/1265 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 2,63 [0,70; 9,89], 0,1526 ⁴ 8/1283 (0,6) vs. 3/1265 (0,2)	
Datenschnitt: 01.04.2021 ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Anastrozol, Letrozol; Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen; 2: p-Wert für Ereigniszeitanalysen aus Log-rank-Test; 3: p-Wert für Treatment Effekt aus dem MMRM Modell; Veränderung des patientenberichteten Endpunkts = Baseline, Behandlung, Visite, Behandlung*Visite. Die Analyse berücksichtigt alle Visiten, an denen mindestens 25% aller Patienten beider Behandlungsgruppen Werte für die Veränderung des jeweiligen patientenberichteten Endpunkts haben; 4: p-Wert basierend auf Z-Test; 5: Komplette Zulassungspopulation ohne Trennung nach Menopausentatus und Geschlecht Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; EQ-5D: Fragebogen der EuroQoL-Gruppe zur Lebensqualität auf 5 Dimensionen; ESS: Endocrine symptom scale; ET: Endokrine Therapie; EP: Endpunkt; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptomes; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität - onkologischer Kernfragebogen; FWB: Funktionales Wohlbefinden; HR: Hazard Ratio; Hinw.: Hinweis; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht errechenbar/nicht erreicht; PWB: Körperliches Wohlbefinden; RR: Relatives Risiko; SWB: Soziales/familiäres Wohlbefinden; TOI: Trial Outcome Index; UE: Unerwünschte Ereignisse; UESI: UE von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala, VTE: Venöse Thromboembolie; Wahrscheinl.: Wahrscheinlichkeit; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZN: Zusatznutzen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Prämenopausale Frauen ¹	Ja
	Postmenopausale Frauen	Ja
	Männer	Nein

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
¹Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.

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 multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie MONARCH-E untersucht Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie vs. einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko eines Rezidivs. Die betrachteten Studienpopulationen der zulassungsrelevanten Kohorte 1 – prämenopausale, postmenopausale Patientinnen und Männer - wurden auf Patienten mit adäquat umgesetzter ZVT eingeschränkt. Für diese Population entspricht die im Rahmen der Studie MONARCH-E eingesetzte ET dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und erfüllt alle Kriterien des G-BA an eine adäquate Ausgestaltung der ZVT.

Für die Endpunkte **Gesamtüberleben** (zum Datenschnitt bei der erwartungsgemäß geringen Zahl an Ereignissen für alle Teilpopulation als unreif zu bewerten), für die **Patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand** sowie für die **HRQoL** ergeben sich für alle Populationen/AWG keine statistisch signifikanten Unterschiede (Gesamtüberleben) bzw. keine klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib+ET. Ein **ZN für diese Endpunkte ist nicht belegt**.

Prämenopausale Patientinnen

IDFS: Für den Endpunkt ergibt sich ein signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit HR = 0,52 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,74], 0,0003). Das Risiko für ein Rezidiv unter Therapie mit Abemaciclib+ET im Vergleich zur ZVT war demnach um 48% reduziert. Es ergibt sich **Hinweis auf einen erheblichen ZN**. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

DRFS: Es zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter, in der Größenordnung beträchtlicher Unterschied mit HR = 0,54 ([95%-KI], p-Wert: [0,36; 0,80], 0,0020). Das Risiko des Auftretens von Fernmetastasen oder des Versterbens war demnach unter der Therapie mit Abemaciclib+ET um 46% reduziert. Es wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen ZN** von Abemaciclib+ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Postmenopausale Patientinnen

IDFS: Unter Therapie mit Abemaciclib+ET war das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs signifikant geringer als bei Therapie mit einer ET alleine (HR = 0,74 ([95%-KI], p-Wert: [0,58; 0,93]; 0,0102). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 26%. Es resultiert ein **Hinweis auf einen geringen ZN** von Abemaciclib+ET gegenüber der ZVT. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

DRFS: Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs war signifikant geringer als bei Therapie mit einer ET alleine (HR = 0,71 ([95%-KI], p-Wert: [0,55; 0,92]; 0,0094)). Es wird ein **Hinweis auf einen geringen ZN** von Abemaciclib+ET gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Prä- und Postmenopausale Patientinnen

UE:

In den Kategorien SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3 sowie Behandlungsabbruch aufgrund UE ergaben sich für prämenopausale Patientinnen (RR = 1,56 ([95%-KI], p-Wert: [1,07; 2,29], 0,0217); RR = 3,23 ([95%-KI], p-Wert: [2,56; 4,08], <0,0001); bzw. RR = 11,13 ([95%-KI], p-Wert: [4,87; 25,41], <0,0001)) als auch für postmenopausale Patientinnen (RR = 1,60 ([95%-KI], p-Wert: [1,30; 1,98], <0,0001), RR = 2,99 ([95%-KI], p-Wert: [2,61; 3,41], <0,0001), bzw. RR = 19,86 ([95%-KI], p-Wert: [11,68; 33,78], <0,0001) Unterschiede zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib.

Im Rahmen der UESI ergaben sich Effekte aus den Bereichen gastrointestinale Erkrankungen, Neutropenien, Infektionen, hepatische Ereignisse, VTE, ILD bzw. Pneumonitis sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Die in diesen Bereichen auftretenden UE sind in den entsprechenden Abschnitten der aktuellen FI bereits beschrieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei den UE handelt es sich um Verträglichkeitssignale, die bereits aus früheren Studien zu Abemaciclib bekannt sind. Entsprechende Hinweise und Empfehlungen zur Behandlung dieser unerwünschten Ereignisse sind der FI zu Abemaciclib zu entnehmen, die große Mehrheit der therapieassoziierten UE ist gut und schnell behandelbar.

Es resultiert ein **Hinweis** auf einen **geringeren Nutzen** von Abemaciclib+ET gegenüber der ZVT.

Fazit

Das wichtigste Therapieziel für Patienten mit adjuvanter Therapie von Brustkrebs im Frühstadium ist das Vermeiden von Rezidiven und damit ein Erfolg des kurativen Behandlungsansatzes. Dabei zeigt sich für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen für das Auftreten jedweder Rezidive als auch für das Auftreten spezifisch von Fernmetastasen ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für eine Therapie mit Abemaciclib. So reduziert sich das Risiko eines Therapieversagens im kurativen Setting für prämenopausale Patientinnen um nahezu die Hälfte sowie für postmenopausale Patientinnen um nahezu ein Viertel. Es zeigt sich zwar ein häufigeres Auftreten von UE, die vor allem früh im Behandlungsverlauf auftreten, in der Folge abnehmen und/oder gut therapierbar sind. Die Abemaciclib-Therapie wird im vorliegenden AWG maximal über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt, sodass eine etwaige Belastung durch die während des Behandlungsverlaufs vorübergehend auftretenden UE angesichts der deutlich höheren Chancen auf langfristige Krankheitsfreiheit durch eine Therapie mit Abemaciclib der patientenrelevante Nutzen bei weitem überwiegt. In diesem Zusammenhang ist zudem anzumerken, dass die aufgetretenen UE insgesamt kein Ausmaß annahmen, aus dem sich klinisch bedeutsame Effekte auf die patientenberichtete Symptomatik, den Gesundheitszustand oder die HRQoL ergaben.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile in der Reduktion der Rezidivrate mit den Nachteilen hinsichtlich des Auftretens von UE für **prämenopausale Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **erheblichen ZN** sowie für **postmenopausale Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen ZN** für eine Therapie mit Abemaciclib+ET gegenüber der ZVT. Der beträchtliche ZN für postmenopausale Patientinnen resultiert aus einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung durch das Vermeiden von Rezidiven und rechtfertigt den ZN. Das Auftreten von Rezidiven bedeutet für die Patienten ein Versagen des kurativen Therapieansatzes und geht in vielen Fällen einher mit dem Fortschreiten der Erkrankung in die metastasierte und somit in eine nicht mehr heilbare Situation.

Der ZN für **Männer** ist **nicht belegt**.

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 Abemaciclib in Kombination mit einer ET sind erwachsene Patienten mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko im Rahmen einer adjuvanten Behandlung, gemäß Zulassung entsprechend ca. 90% der in die MONARCH-E-Gesamtstudie eingeschlossenen Patienten (mit klinisch-pathologisch erhöhtem Rezidivrisiko, Kohorte 1).

In die MONARCH-E-Studie wurden Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv eingeschlossen, definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (ALN) oder 1-3 positive ALN bei mindestens einem der folgenden Kriterien: Grad 3 Tumor, Tumorgröße ≥ 5 cm (Studienkohorte 1: unabhängig vom Ki67-Status), oder für die Kohorte 2: Patienten mit mindestens einem positiven ALN und Ki67 $\geq 20\%$ (entsprechend Stadium IIA bis IIIC).

Der Hormonrezeptor-positive (ER- oder PGR-positive) Brustkrebs stellt mit ca. 60–80% der Brustkrebsfälle die häufigste Form in westlichen Ländern dar. Der Status des Hormonrezeptors ist prädiktiv für das Ansprechen auf eine ET. Die endokrine Behandlung stellt die wesentliche Therapieoption für die Hormonrezeptor-positiven Patienten dar.

Es handelt sich bei Abemaciclib um eine neue Therapieoption für die adjuvante Behandlung im frühen Tumorstadium bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv, die die bisherige endokrine Standardbehandlung ergänzt und deren Rezidivrisiko vermindert. Mit der Kombination von Abemaciclib mit einer ET konnte eine signifikante Verbesserung des primären Studienendpunktes IDFS (kombinierter Endpunkt aus lokalem Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, Tod jeglicher Ursache, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom) im Vergleich zu einer alleinigen endokrinen Standardtherapie erreicht werden.

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 Zulassung und auch die die Zielpopulation von Abemaciclib umfassen erwachsene Patienten mit einem Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal-positiven Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko entsprechend den zuvor beschriebenen Kriterien der Kohorte 1 der MONARCH-E-Studie und schließen sowohl prämenopausale und postmenopausale Frauen als auch Männer ein. Der größte ungedeckte Bedarf wird entsprechend der Adelphi-Studie bei Patienten mit hohem oder intermediären Risiko gesehen. Als Ziele für neue Behandlungsoptionen werden in der Adjuvanz die Verhinderung der Krankheitsprogression, Therapien für Patienten mit endokriner Resistenz sowie der Ersatz einer belastenden Chemotherapie durch eine besser verträgliche zielgerichtete Therapie festgehalten

Mit ca. 69.900 Neuerkrankungen jährlich insgesamt ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau, wovon etwa 90% in frühen Stadien diagnostiziert werden. Ca. 30% dieser Patienten mit Hormonrezeptor-positivem frühem Brustkrebs erfahren nach einer Therapie mit kurativer Intention mit einer adjuvanten ET ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium, bis zu 20% ein Rezidiv oder eine Fernmetastasierung im Rahmen einer ET in den ersten 10 Jahren. Die meisten Rezidive treten innerhalb eines Zeitraumes von fünf Jahren nach Beginn der Therapie auf, insbesondere jedoch in den ersten 2-3 Jahren nach der Diagnose. Ca. eine von sechs Frauen erleidet ein Rezidiv oder verstirbt innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der adjuvanten ET, was die Notwendigkeit von neuen Therapieoptionen für Patientinnen mit einem hohen Risiko für ein Rezidiv aufzeigt, um insbesondere frühe Rezidive und Fernmetastasen als lebensbedrohliche Erkrankung zu verhindern. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Deren Verhinderung in der zuvor beschriebenen Hochrisiko-Gruppe entsprechend der Zulassungspopulation der MONARCH-E-Studie bleibt eine Herausforderung und gleichzeitig die Möglichkeit für neue zielgerichtete Therapien mit dem Cyclin-abhängige Kinase (CDK)4/6-Inhibitor Abemaciclib, um in Kombination mit einer adjuvanten ET das Risiko für ein Rezidiv bzw. das Auftreten einer invasiven Erkrankung signifikant zu reduzieren. Dieser bestehende Bedarf kann durch Abemaciclib basierend auf den Ergebnissen der MONARCH-E-Studie gedeckt werden, die für Abemaciclib als erstem CDK4/6-Inhibitor eine statistisch signifikante und medizinisch relevante Verbesserung des IDFS und DRFS mit einer klinisch bedeutsamen Reduktion des Risikos der Entwicklung von Fernmetastasen im Vergleich zu einer endokrinen Standardtherapie zeigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Prämenopausale Frauen ¹	2.363 – 4.130
	Postmenopausale Frauen	4.474 – 5.219
	Männer	76 – 86

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	Prämenopausale Frauen ¹		Erheblich	2.363 – 4.130
	Postmenopausale Frauen		Beträchtlich	4.474 – 5.219
	Männer		Nicht belegt	76 – 86

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
	Prämenopausale Frauen ¹ Postmenopausale Frauen Männer	23.637,44 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ¹Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-11 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)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
	Postmenopausale Frauen	Anastrozol	Postmenopausale Frauen	184,39 €
	Postmenopausale Frauen	Exemestan	Postmenopausale Frauen	413,70 €
	Postmenopausale Frauen	Letrozol	Postmenopausale Frauen	51,86 €
	Prämenopausale Frauen ¹ Postmenopausale Frauen Männer	Tamoxifen	Prämenopausale Frauen ¹ Postmenopausale Frauen Männer	72,12 €
	Prämenopausale Frauen ¹	Leuprorelin	Prämenopausale Frauen ¹	1.851,84 €
	Prämenopausale Frauen ¹	Goserelin	Prämenopausale Frauen ¹	2.237,26 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

¹Prämenopausale Frauen: Diese schließen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E perimenopausale Frauen mit ein.

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)

Die Darstellung der Anforderungen erfolgt zusammengefasst aus der FI.

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine AI-Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.

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.

Brustkrebs im frühen Stadium

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

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.

Dosisanpassungen: Bestimmte Nebenwirkungen (NW) können eine Dosisunterbrechung und / oder Dosisreduktion erforderlich machen (Empfehlungen zur Dosisanpassung bei NW siehe FI).

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen (siehe jeweils FI)

Ältere Patientinnen und Patienten

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion

Kinder und Jugendliche

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Venöse Thromboembolie

Erhöhte Aminotransferasen

Diarrhö

ILD / Pneumonitis

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

Viszerale Krise

Lactose

Natrium

Wechselwirkungen (WW) mit anderen Arzneimitteln und sonstige WW

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

CYP3A4-Induktoren

Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

In einer klinischen Studie bei Patientinnen mit Brustkrebs gab es keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittel-Interaktionen zwischen Abemaciclib und Anastrozol, Fulvestrant, Exemestan, Letrozol oder Tamoxifen.

Es ist derzeit nicht bekannt, ob Abemaciclib die Wirksamkeit systemisch wirkender hormoneller Kontrazeptiva vermindern kann. Frauen, die systemisch wirkende hormonelle Kontrazeptiva anwenden, wird daher empfohlen, zusätzlich eine Barrieremethode zu verwenden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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**Verkehrstüchtigkeit*

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.

NW

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

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

Beschreibung ausgewählter NW*Neutropenie**Diarrhö**Erhöhte Aminotransferasen**Kreatinin*