

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abemaciclib (Verzenios®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	32
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen.....	15
Tabelle 1-8: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	36
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es wurden keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ALN	Axillärer Lymphknoten
ALT	Alanin-Aminotransferase (entspricht GPT)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase (entspricht GOT)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BRCA1 und 2	Breast Cancer 1 und 2
BRCAm	Mutiertes Breast Cancer
CDK	Cyclin-abhängige Kinase (Cyclin-Dependent Kinase)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
DRFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Relapse-Free Survival)
EQ-5D	Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions)
ET	Endokrine Therapie
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being)
FACIT-Fatigue	Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-B	Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

FACT-ES	Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie (Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms)
FI	Fachinformation
FWB	Funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HER2	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR-positiv	Hormonrezeptor-positiv
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IDFS	Invasives krankheitsfreies Überleben (Invasive Disease-Free Survival)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (Luteinising Hormone Releasing Hormone)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PARPPi	Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
PZN	Pharmazentralnummer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC	System Organ Class nach MedDRA
SWB	Soziales/Familiäres Wohlbefinden (Social/Family Well-Being)
TOI	Trial Outcome Index
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAS	Visuelle Analogskala
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
VTE	Venöse Thromboembolien
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
ZNS	Zentrales Nervensystem
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 gegebenenfalls 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V 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:	Orteliuslaan 1000 3528 BD 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 beziehungsweise 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 deutschen 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
<p>Verzenios ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden.</p>	01.04.2022	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“. HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinising Hormone Releasing Hormone</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Verzenios ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.</p> <p>Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Therapie mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden.</p>	27.09.2018
<p>HER: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; LHRH: Luteinising Hormone Releasing Hormone</p>	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. 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	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko A1: Prämenopausal Frauen^c	<ul style="list-style-type: none"> - Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion), oder - Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie oder - Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen), oder - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin)
A2	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko A2: Postmenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> - Ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder - ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen, oder - Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie oder - Olaparib als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
		Therapie (nur für Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein.</p> <p>BRCA1 und 2: Breast Cancer 1 und 2; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Brustkrebs im frühen Stadium und umfasst die erneute Nutzenbewertung von Abemaciclib im Anwendungsgebiet (AWG) A bei erwachsenen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs. Im Zuge einer initialen Nutzenbewertung hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 20.10.2022 den Beschluss zu Abemaciclib in der adjuvanten Therapie für die folgenden Teilpopulationen befristet: Prämenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko (Teilpopulation A1) und postmenopausale Frauen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko (Teilpopulation A2).

So sind ausschließlich die Teilpopulationen A1 und A2 Gegenstand des vorliegenden Dossiers. Die Lilly Deutschland GmbH definiert die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) im Einklang mit der aktuellen Beschlussfassung des G-BA vom 05. Juni 2025 zu Ribociclib im AWG.

Entsprechend wird die am 7. Oktober 2020 im Beratungsgespräch (Vorgangsnummer 2020-B-220) genannte ZVT für die Teilpopulation A1 (Prämenopausale Frauen mit HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko) gemäß Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der deutschen S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2025, sowie im Einklang mit der aktuellen Beschlussfassung des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren zu Ribociclib, um die Option eines Aromataseinhibitors (Anastrozol oder Letrozol oder Exemestan) in Kombination mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion (Exemestan nur in Kombination mit Triptorelin) ergänzt. Für beide Teilpopulationen wird zudem gemäß Empfehlung der aktuellen S3-Leitlinie Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie als weitere ZVT aufgenommen. Gleiches gilt für Olaparib, das ebenfalls gemäß Empfehlung der S3-Leitlinie und in Übereinstimmung mit der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

aktuellen Beschlussfassung des G-BA im AWG, bei Vorliegen einer Keimbahn-Breast Cancer 1 und 2 (BRCA1/2)-Mutation als Monotherapie in Kombination mit einer endokrinen Therapie eine weitere ZVT darstellt.

Die Grundlage für die europäische Zulassung von Abemaciclib bildet die multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie monarchE (I3Y-MC-JPCF), die Abemaciclib in Kombination mit einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie versus einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko eines Rezidivs untersucht.

Die Patienten in beiden Behandlungsarmen der monarchE-Studie erhalten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach Wahl des Arztes, z. B. Tamoxifen und/oder einen der Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol oder Exemestan, mit oder ohne Suppression der Ovarialfunktion gemäß Standardpraxis. Die endokrine Standardtherapie wird dabei primär durch den Menopausenstatus bestimmt. Die monarchE-Studie richtet sich somit nach den geltenden Leitlinien und folgt den aktuellen Empfehlungen der AGO und der deutschen S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms aus dem Jahr 2025.

Aufgrund des Studiendesigns und der Durchführung stellt die monarchE eine adäquate Studie dar, die zur Bestimmung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Standardtherapie für das vom G-BA genannte AWG herangezogen werden kann.

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)

Die erneute Darstellung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie erfolgt nach Fristablauf für Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem frühem Brustkrebs getrennt nach Menopausenstatus auf Basis der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie monarchE.

Gegenstand der Befristung war die zum Zeitpunkt der Ersteinreichung noch ausstehende finale Analyse zum Gesamtüberleben (OS) der Studie monarchE, welche die Evidenzlücke insbesondere in der Mortalität und Morbidität schließen sollte und hiermit vorgelegt wird.

Die Studie monarchE vergleicht Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie mit einer endokrinen Standardtherapie alleine bei Patienten mit reseziertem nodal-positivem, HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko eines Rezidivs. Patienten mit hohem Rezidivrisiko (entsprechend der Kohorte 1 der Studie monarchE) waren dabei definiert als Patienten mit ≥ 4 positiven axillären Lymphknoten (ALN) oder mit 1 bis 3 positiven ALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad 3 Tumors und/oder einer Tumorgroße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose). In beiden Behandlungsarmen der monarchE-Studie erhalten die Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach Wahl des Arztes, z. B. Tamoxifen und/oder einen der Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol oder Exemestan, mit oder ohne Suppression der Ovarialfunktion gemäß Standardpraxis. Die Wahl der endokrinen Standardtherapie wird dabei primär durch den Menopausenstatus bestimmt.

Die betrachtete Studienpopulation wurde auf Patienten mit adäquat umgesetzter ZVT eingeschränkt. Für diese Population entspricht die im Rahmen der Studie monarchE eingesetzte endokrine Therapie dem anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und erfüllt alle Kriterien des G-BA an eine adäquate Ausgestaltung der ZVT.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig bewertet. Angesichts der grundsätzlichen Übereinstimmung der demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale mit denen der Zielpopulation in Deutschland und unter Berücksichtigung der Beteiligung deutscher und anderer europäischer Studienzentren an der Studie monarchE ist von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die nachfolgende Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 fasst die bewertungsrelevanten Studienergebnisse zusammen:

Tabelle 1-7: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: prämenopausale Frauen

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,65 [0,47; 0,90], 0,0078 ²	
Sterberate	RR: 0,68 [0,50; 0,92], 0,0114 65/777 (8,4) vs. 90/728 (12,4)	
Morbidität		
Invasives Krankheitsfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,58 [0,47; 0,72], <0,0001 ²	
Rezidivrate	RR: 0,64 [0,53; 0,77], <0,0001 140/777 (18,0) vs. 206/728 (28,3)	
Fernmetastasenfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß erheblich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,58 [0,46; 0,73], <0,0001 ²	
Rezidivrate	RR: 0,63 [0,52; 0,78], <0,0001 123/777 (15,8) vs. 182/728 (25,0)	
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand ⁵		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,03 [-0,13; 0,08], 0,6324 ³	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,20 [-0,31; -0,09], 0,0004 ³	
Symptomatik anhand des FACT-ES ⁵		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,20 [-0,30; -0,09], 0,0004 ³	
ESS 18	Hedges'g: -0,21 [-0,32; -0,11] 0,0001 ³	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B ⁵		Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,18 [-0,28; -0,07], 0,0013 ³	
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,15 [-0,25; -0,04], 0,0076 ³	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,17 [-0,28;-0,07], 0,0016 ³	
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: -0,10 [-0,21;0,01], 0,0707 ³	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,03 [-0,14;0,08], 0,6031 ³	
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,15 [-0,25;-0,04], 0,0080 ³	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,16 [-0,27;-0,05], 0,0035 ³	
TOI	Hedges'g: -0,20 [-0,30;-0,09], 0,0003 ³	
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	RR: 1,50 [1,11; 2,04], 0,0091 ⁴ 96/776 (12,4) vs. 60/729 (8,2)	
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥3	RR: 3,20 [2,65; 3,86], <0,0001 ⁴ 371/776 (47,8) vs. 109/729 (15,0)	
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 14,72 [6,49; 33,39], <0,0001 ⁴ 94/776 (12,1) vs. 6/729 (0,8)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ⁶		
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 12,47 [6,81; 22,82], <0,0001 ⁴ 146/776 (18,8) vs. 11/729 (1,5)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,32 [1,18; 1,47], <0,0001 ⁴ 425/776 (54,8) vs. 303/729 (41,6)	
CTCAE-Grad ≥3: SOC Infektionen	RR: 2,04 [1,16; 3,60], 0,0131 ⁴ 37/776 (4,8) vs. 17/729 (2,3)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 14,03 [10,48; 18,78], <0,0001 ⁴ 642/776 (82,7) vs. 43/729 (5,9)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: PT Diarrhoe	RR: 14,40 [4,50; 46,11], <0,0001 ⁴ 46/776 (5,9) vs. 3/729 (0,4)	
UESI CTCAE-Grad ≥3: Hepatische Ereignisse	RR: 7,28 [2,58; 20,52], 0,0002 ⁴ 31/776 (4,0) vs. 4/729 (0,5)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 2,28 [1,23; 4,22], 0,0085 ⁴ 34/776 (4,4) vs. 14/729 (1,9)	
Datenschnitt: 15.07.2025 bzw. 01.07.2022 für patientenberichtete Endpunkte ITT-Population, Safety-Population (Kohorte 1) 1: gemäß ZVT des G-BA: Tamoxifen, Anastrozol oder Letrozol in Kombination mit GnRH, Exemestan in Kombination mit Triptorelin		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>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: Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B) wurden bis zum Datenschnitt 01.07.2022 erhoben; weswegen hier die Ergebnisse zum entsprechenden Datenschnitt dargestellt werden 6: Dargestellt werden alle fazitrelevanten UESI (schwere und schwerwiegende UESI sowie zusätzlich die Kategorie jeglicher Schweregrad für die UESI SOC Infektionen, PT Diarrhö, Venöse Thromboembolie, ILD/Pneumonitis), bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte.</p> <p>Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; ET: Endokrine Therapie; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; 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; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Tabelle 1-8: Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib+ET gegenüber ET auf Endpunktebene bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko: postmenopausale Frauen

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben		Zusatznutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,84 [0,68; 1,02], 0,0811 ²	
Sterberate	RR: 0,83 [0,69; 1,00], 0,0455 175/1284 (13,6) vs. 208/1263 (16,5)	
Morbidität		
Invasives Krankheitsfreies Überleben		Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,75 [0,64; 0,87], 0,0002 ²	
Rezidivrate	RR: 0,76 [0,67; 0,87], <0,0001 286/1284 (22,3) vs. 370/1263 (29,3)	
Fernmetastasenfreies Überleben		
Ereigniszeitanalyse	HR: 0,75 [0,63; 0,88] 0,0006 ²	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Rezidivrate	RR: 0,76 [0,66; 0,88], 0,0002 249/1284 (19,4) vs. 323/1263 (25,6)	Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand ⁶		
Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS	Hedges'g: -0,14 [-0,22; -0,06], 0,0012 ³	Kein Zusatznutzen belegt
Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue	Hedges'g: -0,24 [-0,33; -0,16], <0,0001 ³	
Symptomatik anhand des FACT-ES ⁶		
FACT-ES 19	Hedges'g: -0,13 [-0,22; -0,05], 0,0018 ³	
ESS 18	Hedges'g: -0,16 [-0,24; -0,07], 0,0003 ³	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B ⁶		
FACT-B (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,15 [-0,23; -0,07], 0,0005 ³	Kein Zusatznutzen belegt
FACT-B-Subskala: BCS	Hedges'g: -0,10 [-0,18; -0,02], 0,0178 ³	
FACT-B-Subskala: PWB	Hedges'g: -0,24 [-0,32; -0,15], <0,0001 ³	
FACT-B-Subskala: SWB	Hedges'g: 0,00 [-0,08; 0,08], 0,9964 ³	
FACT-B-Subskala: EWB	Hedges'g: -0,01 [-0,09; 0,07], 0,8016 ³	
FACT-B-Subskala: FWB	Hedges'g: -0,17 [-0,25; -0,08], <0,0001 ³	
FACT-G (Gesamtscore)	Hedges'g: -0,14 [-0,23; -0,06], 0,0007 ³	
TOI	Hedges'g: -0,21 [-0,29; -0,12], <0,0001 ³	
Unerwünschte Ereignisse		
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse		
Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	RR: 1,59 [1,29; 1,95], <0,0001 ⁴ 206/1283 (16,1) vs. 128/1264 (10,1)	Nutzen des zbAM geringer als der Nutzen der ZVT Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschtes Ereignis CTCAE-Grad ≥ 3	RR: 2,90 [2,54; 3,31], <0,0001 ⁴ 648/1283 (50,5) vs. 220/1264 (17,4)	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET ¹ vs. ET ¹	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR: 18,52 [11,08; 30,95], <0,0001 ⁴ 282/1283 (22,0) vs. 15/1264 (1,2)	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ⁷		
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl	RR: 31,90 [15,85; 64,18], <0,0001 ⁴ 259/1283 (20,2) vs. 8/1264 (0,6)	
UESI: SOC Infektionen (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,29 [1,17; 1,41], <0,0001 ⁴ 607/1283 (47,3) vs. 464/1264 (36,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : SOC Infektionen	RR: 2,00 [1,34; 2,97], 0,0006 ⁴ 71/1283 (5,5) vs. 35/1264 (2,8)	
Schwerwiegendes UESI: SOC Infektionen	RR: 2,09 [1,39; 3,14], 0,0004 ⁴ 70/1283 (5,5) vs. 33/1264 (2,6)	
UESI: PT Diarrhoe (jeglicher Schweregrad)	RR: 9,41 [7,86; 11,26], <0,0001 ⁴ 1060/1283 (82,6) vs. 111/1264 (8,8)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : PT Diarrhoe	RR: 61,57 [15,26; 248,40], <0,0001 ⁴ 125/1283 (9,7) vs. 2/1264 (0,2)	
Schwerwiegendes UESI: PT Diarrhoe	RR: 22,66 [1,34; 384,12], 0,0307 ⁴ 11/1283 (0,9) vs. 0/1264 (0,0)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Hepatische Ereignisse	RR: 4,22 [2,37; 7,51], <0,0001 ⁴ 60/1283 (4,7) vs. 14/1264 (1,1)	
UESI: Venöse Thromboembolie (jeglicher Schweregrad)	RR: 4,93 [2,42; 10,03], <0,0001 ⁴ 45/1283 (3,5) vs. 9/1264 (0,7)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Venöse Thromboembolie	RR: 3,69 [1,23; 11,10], 0,0199 ⁴ 15/1283 (1,2) vs. 4/1264 (0,3)	
Schwerwiegendes UESI: Venöse Thromboembolie	RR: 3,35 [1,24; 9,05], 0,0172 ⁴ 17/1283 (1,3) vs. 5/1264 (0,4)	
UESI: ILD/Pneumonitis (jeglicher Schweregrad)	RR: 1,91 [1,05; 3,47], 0,0342 ⁴ 31/1283 (2,4) vs. 16/1264 (1,3)	
UESI CTCAE-Grad ≥ 3 : Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	RR: 3,20 [1,05; 9,79], 0,0413 ⁴ 13/1283 (1,0) vs. 4/1264 (0,3)	
Datenschnitt: 15.07.2025 bzw. 01.07.2022 für patientenberichtete Endpunkte 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 Menopausenstatus und Geschlecht 6: Patientenberichtete Endpunkte (EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue, FACT ES und FACT-B) wurden bis zum Datenschnitt 01.07.2022 erhoben; weswegen hier die Ergebnisse zum entsprechenden Datenschnitt dargestellt werden		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt in der Studie monarchE	Effektschätzer [95%-KI], p-Wert Ereignisrate Abemaciclib+ET¹ vs. ET¹	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>7: Dargestellt werden alle fazitrelevanten UESI (schwere und schwerwiegende UESI sowie zusätzlich die Kategorie jeglicher Schweregrad für die UESI SOC Infektionen, PT Diarrhö, Venöse Thromboembolie, ILD/Pneumonitis), bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte;</p> <p>Abkürzungen: BCS: Mammakarzinomspezifische Subskala; EQ-5D: Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen; ESS: Endocrine Symptom Scale; ET: Endokrine Therapie; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT-Fatigue: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten; FACT-B: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten; FACT-ES: Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie; FACT-G: Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität – onkologischer Kernfragebogen; FWB: Funktionales Wohlbefinden; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hazard Ratio; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; 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; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; VAS: Visuelle Analogskala; zbAM: Zu bewertendes Arzneimittel; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Die Betrachtung der Subgruppenanalysen zeigte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, die Einfluss auf die abschließende Beurteilung der Ergebnisse haben könnten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die adjuvante Therapie von Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium und mit hohem Rezidivrisiko hat eine kurative Intention. Mit Hilfe der derzeitigen Behandlungsoptionen wird für betroffene Patienten bereits eine vergleichsweise niedrige Mortalitätsrate erreicht, sodass in dieser Therapiesituation Aussagen zum Gesamtüberleben erst nach langen Beobachtungszeiten möglich sind. Zur Bewertung des Erfolges einer Therapie mit kurativer Intention im Kontext der Verringerung der Sterblichkeit ist daher das Vermeiden bzw. das Hinauszögern des Auftretens von Rezidiven der maßgebliche Parameter.

Aufgrund der langen Beobachtungsdauer der Studie monarchE deutet sich dennoch sowohl für prämenopausale Patientinnen als auch für postmenopausale Patientinnen bereits im Datenschnitt 03.07.2023 eine Tendenz zum Vorteil für Abemaciclib an (vgl. Anhang 4-G). Dieser numerische Vorteil wird in der finalen Analyse zum 15.07.2025, welche eine beachtliche mediane Beobachtungsdauer des OS von 76 bzw. 77 Monaten aufweist, bestätigt. Der Endpunkt OS wurde mittels Ereigniszeitanalyse bewertet. Ergänzend wurden für die Sterberaten binäre Analysen durchgeführt, welche vor dem Hintergrund einer sowohl innerhalb der jeweiligen Behandlungsarme, als auch zwischen den Behandlungsarmen sehr homogen verteilten Beobachtungsdauer eine wertvolle Stütze bei der Einordnung der Ereigniszeitanalyse bietet.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich im Endpunkt OS ein signifikanter, in der Größenordnung beträchtlicher Unterschied mit HR = 0,65 ([95%-KI], p-Wert: [0,47; 0,90], 0,0078). Das Sterberisiko war demnach unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zur ZVT um 35% reduziert. Die binären Analysen zur

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sterberate zeigten konsistente Ergebnisse und bestätigen damit den beträchtlichen Vorteil über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie das Sterberisiko geringer als bei alleiniger endokriner Therapie (HR = 0,84 ([95%-KI], p-Wert: [0,68; 1,02], 0,0811)). Der numerische Unterschied in der Ereigniszeitanalyse zeigt dabei eine eindeutige Tendenz zum Vorteil von Abemaciclib, welcher nach den Vorgaben der allgemeinen Methodik nicht quantifizierbar ist, da ein HR von 1 in dem 95%-Konfidenzintervall eingeschlossen ist. Unter Hinzunahme des vorangegangenen Datenschnitts vom 03.07.2023, welcher ergänzend in Anhang 4-G dargestellt wird, zeigt sich ein sehr homogenes Ergebnis (HR = 0,83 ([95 %-KI]: [0,65; 1,05]), vgl. Anhang 4-G). Die bereits 2023 anhand des Punktschätzers erkennbare Richtung zugunsten von Abemaciclib kann somit im finalen Datenschnitt 2025 noch präziser geschätzt werden. In den ergänzenden binären Analysen zu den Sterberaten wird dieser Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen auch anhand eines statistisch signifikanten Unterschieds mit RR = 0,83 ([95%-KI], p-Wert: [0,69; 1,00], 0,0455) beobachtet.

Morbidität

Invasives krankheitsfreies Überleben

Das wichtigste Therapieziel für Patienten mit adjuvanter Therapie des Brustkrebses im Frühstadium ist der Erfolg eines kurativen Behandlungsansatzes und damit die langfristige Krankheitsfreiheit. Das Auftreten von Rezidiven, wie sie über den Endpunkt invasives krankheitsfreies Überleben (IDFS) erhoben werden (lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Brustkrebsrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Karzinom ausgenommen Brustkrebs oder Tod jedweder Ursache), 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.

Auch abseits des erhöhten Sterberisikos ist die Vermeidung von Rezidiven ein essenzielles Therapieziel. Während Patienten im Frühstadium noch eine vergleichsweise gute Lebensqualität aufweisen, ist die Belastung für die betroffenen Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs beträchtlich. Dies begründet sich einerseits in den auf das Rezidiv unmittelbar folgenden weiteren belastenden therapeutischen Interventionen (z. B. erneute Operation, ggf. Strahlentherapie oder eine weitere systemische Therapie) sowie in der durch das Fortschreiten der Erkrankung zunehmend belastenden Symptomatik.

Entsprechend wird der bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren akzeptierte und patientenrelevante Endpunkt IDFS als schwer/schwerwiegend eingestuft.

Der Endpunkt IDFS war der primäre Endpunkt der Studie monarchE und wurde mittels Ereigniszeitanalyse bewertet. Ergänzend wurden für die IDFS-Rezidivrate binäre Analysen durchgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich im Endpunkt IDFS ein signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit $HR = 0,58$ ([95%-KI], p-Wert: [0,47; 0,72], $<0,0001$). Das Risiko für ein Rezidiv unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zur ZVT war demnach um 42% reduziert, also nahezu halbiert. In den binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate zeigten sich entsprechend konsistente Ergebnisse, wodurch der deutliche Vorteil über einen langen Beobachtungszeitraum hinweg bestätigt wird.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs signifikant geringer als bei alleiniger endokriner Therapie ($HR = 0,75$ ([95%-KI], p-Wert: [0,64; 0,87], $0,0002$)). Dies entspricht einer Risikoreduktion um 25% mit einem Unterschied von beträchtlichem Ausmaß. Dieser Unterschied zeigt sich ebenso in den konsistenten Ergebnissen der binären Analysen zur IDFS-Rezidivrate. Dadurch bestätigt sich der beträchtliche Vorteil von Abemaciclib über einen langen Beobachtungszeitraum hinweg.

Fernmetastasenfreies Überleben

Das Auftreten eines Rezidivs in Form von Fernmetastasen ist für den Patienten ein besonders schwerwiegendes Ereignis. Während bei frühzeitiger Entdeckung lokale bzw. lokoregionale Rezidive in 50-70% der Fälle noch mit kurativer Intention behandelt werden können, stellen Fernmetastasen den Übergang in eine palliative Therapiesituation dar und ziehen weitere, häufig belastende therapeutische Maßnahmen nach sich.

Fernmetastasen können – in Abhängigkeit ihrer Lokalisation – zu äußerst belastenden tumorassoziierten Beschwerden führen, darunter z. B. Oberbauchbeschwerden bei Lebermetastasen, Schmerzen oder Frakturen bei Knochenmetastasen, neurologische Ausfälle bei ZNS-Metastasen oder Dyspnoe bei Lungenmetastasen. Neben den krankheitsassoziierten Symptomen ergibt sich für die Patienten zudem eine weitere Belastung in Form therapiebedingter unerwünschter Ereignisse, insbesondere unter Behandlung mit einer Chemotherapie. In diesem Stadium der Erkrankung handelt es sich um palliative Therapien mit dem Ziel, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern, die Beschwerden zu lindern und die Lebensqualität zu verbessern, jedoch ohne Aussicht auf Heilung. Entsprechend wird der Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DRFS) als schwer/schwerwiegend eingestuft.

Der Endpunkt DRFS war ein sekundärer Endpunkt der Studie monarchE und wurde als Ereigniszeitanalyse sowie als binäre Analyse ausgewertet.

Für prämenopausale Patientinnen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter, in der Größenordnung erheblicher Unterschied mit $HR = 0,58$ ([95%-KI], p-Wert: [0,46; 0,73], $<0,0001$). Das Risiko des Auftretens von Fernmetastasen oder des Versterbens war demnach unter der Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie um 42% reduziert. In den binären Analysen zur DRFS-Rezidivrate zeigen sich konsistente Ergebnisse.

Auch für postmenopausale Patientinnen war unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs signifikant geringer als bei alleiniger endokriner Therapie ($HR = 0,75$ ([95%-KI], p-Wert: [0,63; 0,88], $0,0006$)). Dies

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entspricht einer Risikoreduktion um 25% mit einem Unterschied von beträchtlichem Ausmaß. In den binären Analysen zur DRFS-Rezidivrate zeigten sich entsprechend konsistente Ergebnisse.

Patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand

Aufgrund der überwiegend zu Beginn einer Therapie mit Abemaciclib bzw. einer endokrinen Therapie auftretenden Nebenwirkungen, die einen entsprechenden Einfluss auf die Symptomatik bzw. den Gesundheitszustand nehmen können, wurde für alle in dieser Nutzendimension betrachteten Endpunkte als Analysemethode die Veränderung zu Baseline mittels Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen herangezogen. Hierdurch wird gewährleistet, dass systematische Veränderungen über die lange und zwischen den Behandlungsarmen kaum variierende Behandlungs- und Beobachtungszeit berücksichtigt werden.

Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Die visuelle Analogskala zum Fragebogen der EuroQol-Gruppe zur Lebensqualität in 5 Dimensionen (EQ-5D VAS) berichtet direkt den von den Patienten wahrgenommenen Gesundheitszustand und weist daher hohe Patientenrelevanz auf. In der Gesamtschau mit patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, der Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen bildet dieser zudem auch die Belastung der Patienten durch die Therapie ab. Der EQ-5D wurde in der Studie monarchE als sekundärer Endpunkt erhoben.

Aus den Daten der Studie monarchE ergaben sich dabei für prämenopausale Patientinnen keine signifikanten Unterschiede.

Für postmenopausale Patientinnen zeigt der Verlauf des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,14 [-0,22; -0,06]).

Nach einem anfänglichen Absinken des Wertes der VAS zu Beginn der Therapie unter Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie bei postmenopausalen Patientinnen zeichnet sich dabei im weiteren Verlauf der Studie die Erholung des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS ab.

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich demnach klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT.

Symptomatik anhand des FACIT-Fatigue

Das Auftreten einer Fatigue kann sowohl die Folge der Krebserkrankung selbst sein als auch eine Nebenwirkung der Therapie. Tritt eine Fatigue auf, stellt dies – in Abhängigkeit des Ausmaßes – eine starke Belastung für die Patienten dar und geht mit starken Einschränkungen im Alltag einher .

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Verlauf der Symptomatik anhand des Erhebungsinstrumentes zur Erfassung der Fatigue bei Krebspatienten (FACIT-Fatigue) zeigte zwischen den Behandlungsregimen signifikante Unterschiede für prämenopausale- sowie postmenopausale Patientinnen, welche sich zum Teil auch in den einzelnen Items des Fragebogens widerspiegeln. So fand sich für prämenopausale Patientinnen ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib. Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,20 [-0,31; -0,09]). Auch ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,24 [-0,33; -0,16]) und ist somit nicht klinisch bedeutsam.

Zudem zeichnet sich dabei unter der Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen nach einem anfänglichen Absinken des Wertes zum FACIT-Fatigue im weiteren Verlauf der Studie ein Trend zur Verbesserung der Fatigue-bedingten Symptomatik ab.

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich demnach klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT.

Symptomatik anhand des FACT-ES

Das Erhebungsinstrument zur Erfassung von spezifischen Symptomen einer endokrinen Therapie (FACT-ES) wurde für die gemeinsame Anwendung mit dem Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten (FACT-B) konzipiert. Für den Fragebogen FACT-ES werden eine ausreichende Validität, Reliabilität, Änderungssensitivität sowie gute psychometrische Eigenschaften zur Bewertung der Symptomatik bei Brustkrebspatienten beschrieben.

Der Verlauf der Symptomatik anhand des FACT-ES zeigte zwischen den Behandlungsregimen signifikante Unterschiede für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen. So fand sich für prämenopausale Patientinnen ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib. Der Effekt liegt in der Größenordnung allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher nicht als klinisch bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,20 [-0,30; -0,09]). Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib liegt ebenfalls unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,13 [-0,22; -0,05]) und ist somit nicht klinisch bedeutsam.

Der Fragebogen ESS 18 ist Teil des FACT-ES-Fragebogens, jedoch ohne die letzte Frage. Der Verlauf der Symptomatik anhand der ESS 18 zeigte zwischen den Behandlungsregimen signifikante Unterschiede für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen. So fand sich für prämenopausale Patientinnen ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib. Der Effekt in dieser Größenordnung ist dabei jedoch nicht klinisch bedeutsam (Hedges' g, [95%-KI]: -0,21 [-0,32; -0,11]). Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib liegt ebenso unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,16 [-0,24; -0,07]) und ist somit auch nicht klinisch bedeutsam.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt zeigen sich anhand des FACT-ES und der ESS 18 bezüglich der typischen im Rahmen einer endokrinen Therapie auftretenden Symptomatik für keine der Teilpopulationen klinisch bedeutsame Vor- oder Nachteile durch eine Kombination von Abemaciclib mit einer endokrinen Therapie im Vergleich zu einer endokrinen Therapie alleine.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-B***

Der FACT-B ist ein häufig benutzter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Brustkrebspatienten. Die in der Studie monarchE verwendete Version 4 des FACT-B-Fragebogens wird zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Brustkrebs als validiert angesehen. Dies entspricht sowohl der Einschätzung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in früheren Nutzenbewertungsverfahren als auch der des G-BA, welcher diesen Fragebogen in anderen Brustkrebsverfahren bereits akzeptiert hat.

Der FACT-B-Fragebogen berichtet direkt die von den Patienten wahrgenommene Symptomatik und weist daher hohe Patientenrelevanz auf. In der Gesamtschau mit patientenberichteten Endpunkten zum Gesundheitszustand, der Lebensqualität sowie den unerwünschten Ereignissen bildet dieser zudem auch die Belastung der Patienten durch die Therapie ab. Der FACT-B wurde in der Studie monarchE als sekundärer Endpunkt erhoben.

Der Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-B zeigte zwischen den Behandlungsregimen signifikante Unterschiede für prämenopausale sowie postmenopausale Patientinnen. Dies spiegelt sich so auch weitgehend in den Subscores wider. So fand sich für prämenopausale Patientinnen ein signifikanter Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib. Der Effekt in dieser Größenordnung liegt dabei allerdings unterhalb der Irrelevanzschwelle und ist daher als klinisch nicht bedeutsam zu betrachten (Hedges' g, [95%-KI]: -0,18 [-0,28; -0,07]). Ein für postmenopausale Patientinnen gemessener Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib liegt unterhalb der Irrelevanzschwelle (Hedges' g, [95%-KI]: -0,15 [-0,23; -0,07]) und ist somit nicht klinisch bedeutsam.

Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten sowie unerwünschte Ereignisse, die zwar bereits vor Behandlungsstart aufgetreten waren, sich aber während der Behandlungsphase verschlechterten. Die unerwünschten Ereignisse wurden als Responderanalysen zu einem festen Zeitpunkt ausgewertet.

Als Effektschätzer wird in Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8 das RR dargestellt.

In den Kategorien schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 sowie Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich für prämenopausale Patientinnen (RR = 1,50 ([95%-KI], p-Wert: [1,11; 2,04], 0,0091); RR = 3,20 ([95%-KI], p-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wert: [2,65; 3,86], <0,0001); bzw. RR = 14,72 ([95%-KI], p-Wert: [6,49; 33,39], <0,0001)) als auch für postmenopausale Patientinnen (RR = 1,59 ([95%-KI], p-Wert: [1,29; 1,95], <0,0001), RR = 2,90 ([95%-KI], p-Wert: [2,54; 3,31], <0,0001), bzw. RR = 18,52 ([95%-KI], p-Wert: [11,08; 30,95], <0,0001)) Unterschiede zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib. Diese wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse sowie der häufigen unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) weiter untersucht.

Im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse, die auch bereits in die zuvor genannten Hauptkategorien unerwünschter Ereignisse eingegangen sind und dort entsprechend bewertet wurden, ergaben sich Effekte aus den Bereichen gastrointestinale Erkrankungen, Neutropenien, Infektionen, hepatische Ereignisse, venöse Thromboembolien (VTE), interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bzw. Pneumonitis sowie Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Die in diesen Bereichen aufgetretenen unerwünschten Ereignisse sind in den entsprechenden Abschnitten der aktuellen Fachinformation bereits beschrieben und gut therapierbar. Eine ausführliche Darstellung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 von Modul 4.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A1	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko A1: Prämenopausal Frauen^c	Ja
A2	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko A2: Postmenopausale Frauen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. c: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mit ca. 75.000 Neuerkrankungen jährlich (bezogen auf das Jahr 2023) ist Brustkrebs in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt daran etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens. Die Prognose für Brustkrebs im Frühstadium ist mittlerweile relativ günstig und die Therapie erfolgt in kurativer Absicht. Jedoch erfahren innerhalb der ersten 10 Jahre ca. 20% der Patienten mit frühem HR-positivem Brustkrebs ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium. Insbesondere das Auftreten von Fernrezidiven markiert dabei den Übertritt in die palliative Therapiesituation und stellt somit eine lebensbedrohliche Erkrankung dar.

Der therapeutische Bedarf von Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Risiko besteht entsprechend in erster Linie darin, das Rezidivrisiko zu senken und somit eine Krankheitsprogression in ein palliatives Stadium zu verhindern.

Abemaciclib ist in der Lage in Kombination mit einer endokrinen Therapie das Risiko für ein Rezidiv und folglich auch die Wahrscheinlichkeit für einen letalen Verlauf der Brustkrebserkrankung zu reduzieren. Damit adressiert Abemaciclib die größte Herausforderung und das definierte Therapieziel der Behandlung von Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Rezidivrisiko.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Fazit für die Nutzendimension Mortalität

In der gemeinsamen Betrachtung von Ereigniszeitanalyse und ergänzend dargestellten binären Analyse der Sterberate zeigt sich sowohl für prämenopausale- als auch postmenopausale Patientinnen jeweils ein sehr konsistentes Ergebnis im Gesamtüberleben, welches bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird. Bei prämenopausalen Patientinnen bestätigt sich ein beträchtlicher Vorteil während bei postmenopausalen Patientinnen ein konsistenter Vorteil gezeigt werden kann, welcher anhand der primär herangezogenen Ereigniszeitanalyse nicht quantifizierbar ist.

In der Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** wird somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet.

Auch in der Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird somit ein **Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** in der Nutzendimension Mortalität von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet.

Fazit zur Nutzendimension Morbidität: Invasives krankheitsfreies Überleben

Für den Endpunkt IDFS wird für die Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als nachhaltige, bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie 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.

Fazit zur Nutzendimension Morbidität: Fernmetastasenfreies Überleben

Für den Endpunkt DRFS wird für die Gruppe der **prämenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Heilung.

Für die Gruppe der **postmenopausalen Patientinnen** wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie 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.

Fazit zur Nutzendimension Morbidität: patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich in den Endpunkten EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue oder FACT-ES (inkl. ESS 18) klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT. Ein Zusatznutzen in der Nutzendimension **patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand** anhand der Endpunkte EQ-5D VAS, FACIT-Fatigue und FACT-ES für eine Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie ist daher für **beide Teilpopulationen nicht belegt**.

Die Therapie mit Abemaciclib wird üblicherweise über einen Zeitraum von zwei Jahren durchgeführt. Primäres Therapieziel dieses zeitlich begrenzten Einsatzes ist dabei die Reduktion der Rezidivrate und damit eine höhere Chance auf langfristige Heilung. Vor diesem Hintergrund ist es durchaus bemerkenswert, dass die oben gezeigten Vorteile in der Reduktion der Rezidivrate erreicht werden können, ohne dabei klinisch bedeutsame Effekte auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand der Patienten zu haben.

Fazit zur Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für keine der Teilpopulationen zeigen sich im Endpunkt FACT-B klinisch bedeutsame Effekte zugunsten oder zuungunsten einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber einer Therapie mit der ZVT. Ein Zusatznutzen in der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** für eine Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie ist daher für **beide Teilpopulationen nicht belegt**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Ausbleiben klinisch bedeutsamer Effekte ist auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Therapiesituation nicht grundsätzlich als negativ zu bewerten. Den Patienten steht mit Abemaciclib demnach eine Therapieoption zur Verfügung, die eine deutliche Reduktion der Rezidive erreicht, ohne sich dabei in relevantem Ausmaß auf die vom Patienten wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität auszuwirken. In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, dass dies trotz des erwartbaren Umstandes der Fall ist, dass unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie insgesamt häufiger auftraten als unter endokriner Therapie alleine.

Auch die Ergebnisse einer Studie zur Patientenpräferenz von Wöckel et al. zeigen, dass für Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko die Vermeidung eines Rezidivs das wichtigste Therapieziel darstellt. Die Reduktion des Rückfallrisikos wurde dabei von den Patienten doppelt so hoch bewertet wie die Vermeidung von Fatigue bzw. anderen Nebenwirkungen oder Einschränkungen der Lebensqualität. Auch andere Studien bestätigen, dass insbesondere Patienten mit Brustkrebs im frühen Stadium, die eine Aussicht auf Heilung haben, bereit sind vorübergehende Nebenwirkungen einer Therapie zu akzeptieren, wenn dadurch die Heilungschancen verbessert werden.

Fazit zur Nutzendimension unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie über alle Teilpopulationen häufiger auf als unter endokriner Therapie alleine. Vor dem Hintergrund, dass Patientinnen im Verumarm mit Abemaciclib zusätzlich zur endokrinen Therapie eine hoch wirksame, weitere zielgerichtete Therapie erhalten haben, ist dies ein grundsätzlich erwartbarer Umstand. Die Bewertung der unerwünschten Ereignisse sollte daher immer auch in der Gesamtschau mit den Wirksamkeitsparametern – insbesondere der Vermeidung von Rezidiven in einer kurativen Situation und dem Vorteil im Gesamtüberleben – erfolgen.

Bei allen im Rahmen der Studie monarchE aufgetretenen unerwünschten Ereignissen 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 Fachinformation zu Abemaciclib zu entnehmen, die große Mehrheit der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse ist gut und schnell behandelbar. Es traten im finalen Datenschnitt der Studie monarchE keine neuen Sicherheitssignale auf.

Bei vielen der oben genannten unerwünschten Ereignisse handelt es sich um Laborparameter, die isoliert auftretend nicht direkt von den Patientinnen wahrgenommen werden und demnach keine direkte Belastung in Form patientenrelevanter Symptomatik für die Patientinnen darstellen. Dennoch gehen einige der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse mit direkt spürbaren Symptomen einher. Diese treten in der Regel eher früh im Behandlungsverlauf auf und nehmen dann in der Folge ab und/oder sind gut therapierbar (wie z. B. bei Auftreten von Diarrhoe). In diesem Zusammenhang ist zudem zu berücksichtigen, dass sich die beobachteten Nachteile im Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Therapie mit Abemaciclib nicht in klinisch bedeutsamen Ausmaß auf die patientenberichtete Symptomatik und den

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitszustand bzw. auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Zudem ergab die deutsche Patientenpräferenzstudie, dass Patienten mit frühem HR-positiven/HER2-negativem Mammakarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko das Senken des Rezidivrisikos als deutlich wichtiger bewerten, als das Vermeiden von Nebenwirkungen, insbesondere dann, wenn sich die Nebenwirkungen gut behandeln lassen und daher von begrenzter Dauer sind. Auch wurde von den Patienten das Auftreten von Nebenwirkungen nicht mit Lebensqualitätsverlust automatisch gleichgesetzt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für die Gruppe der **prämenopausalen und postmenopausalen Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **geringeren Nutzen** von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT.

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

Das wichtigste Therapieziel adjuvanter Therapien bei Patienten mit Brustkrebs im Frühstadium ist das Vermeiden von Rezidiven und damit ein Erfolg des kurativen Behandlungsansatzes. Vor diesem Hintergrund zeigt sich für die Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT für prämenopausale Patientinnen eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens, sowie eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens bei postmenopausalen Patientinnen. Darüber hinaus zeigt sich für beide Gruppen ein statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil für das Auftreten jedweder Rezidive als auch für das spezifische Auftreten von Fernmetastasen. So reduziert sich das Risiko eines Therapieversagens im kurativen Setting für prämenopausale Patientinnen um mehr als die Hälfte sowie für postmenopausale Patientinnen um über ein Viertel.

Für die Nutzendimensionen patientenberichtete Symptomatik und Gesundheitszustand sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich im Rahmen der Studie monarchE keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen einer Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT.

Den deutlichen Vorteilen im Gesamtüberleben und in der Reduktion der Rezidivrate steht ein häufigeres Auftreten unerwünschter Ereignisse gegenüber. Allerdings treten diese vermehrt früh im Behandlungsverlauf auf und nehmen dann in der Folge ab und/oder sind gut therapierbar. Angesichts der deutlich höheren Chancen auf Heilung durch die Therapie mit Abemaciclib überwiegt der patientenrelevante Nutzen bei weitem eine etwaige Belastung durch die während des Behandlungsverlaufs vorübergehend auftretenden und reversiblen unerwünschten Ereignisse. In diesem Zusammenhang ist zudem anzumerken, dass die im Rahmen der Studie monarchE aufgetretenen unerwünschten Ereignisse insgesamt kein Ausmaß annahmen, aus dem sich klinisch bedeutsame Effekte auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben. Hinzu kommt, dass den Patienten selbst in dieser Situation das Vermeiden eines Rückfalls deutlich wichtiger ist, als das Vermeiden von Nebenwirkungen oder Einbußen in der Lebensqualität. Ferner stimmen die Ergebnisse der hier vorgelegten Nutzenbewertung bei unerwünschten Ereignissen, bei der patientenberichteten Symptomatik und dem Gesundheitszustand sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Wesentlichen mit dem in der Ersteinreichung bereits beobachteten Ergebnissen überein. Das heißt, es wurden keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

neuen Signale identifiziert, wohingegen sich der Vorteil der Behandlung mit Abemaciclib beim Gesamtüberleben und bei der Reduzierung der Rezidivrate um mindestens eine Größenordnung verbesserte.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Abwägung der deutlichen Vorteile im Gesamtüberleben und der Reduktion der Rezidivrate gegenüber den Nachteilen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, die jedoch keinen Einfluss auf die patientenberichtete Symptomatik und den Gesundheitszustand oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, für **prämenopausale Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** sowie für **postmenopausale Patientinnen** ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für eine Therapie mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber der ZVT.

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)

Brustkrebs ist eine bösartige Tumorerkrankung der Brustdrüse und tritt nahezu ausschließlich bei Frauen auf. Etwa 1% aller Neuerkrankungen betreffen Männer. Weltweit war Brustkrebs im Jahr 2022 bei Frauen die häufigste Krebserkrankung - bezogen auf beide Geschlechter stellt Brustkrebs die zweithäufigste Krebserkrankung nach dem Lungenkarzinom dar.

Mit rund 75.000 Neuerkrankungen jährlich (bezogen auf das Jahr 2023) ist Brustkrebs auch in Deutschland die mit Abstand häufigste Krebserkrankung der Frau. Auf Basis der aktuellen Inzidenzraten erkrankt damit etwa eine von acht Frauen im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. 15% der betroffenen Frauen sind bei Diagnosestellung jünger als 50 Jahre.

Die große Mehrheit der Patienten mit Brustkrebs (ca. 90%) werden in frühen Tumorstadien diagnostiziert. Ein Rezidiv kann jedoch insbesondere beim HR-positiven Mammakarzinom auch viele Jahre nach der initialen Therapie auftreten. Beim Begriff Rezidiv ist zwischen einem Lokalrezidiv in der Brust bzw. Brustwand, welches i.d.R. kurativ behandelt werden kann, und dem Fernrezidiv, d. h. dem Vorliegen von Metastasen, zu unterscheiden. Letzteres ist in der Regel nicht heilbar und wird palliativ behandelt. Insgesamt erfahren etwa 20% der Patienten mit HR-positivem frühem Brustkrebs nach einer adjuvanten endokrinen Standardtherapie mit kurativer Intention ein Rezidiv mit Übergang in ein metastasiertes Stadium. Bei Hochrisiko-Patientinnen trifft dies sogar auf knapp 30% zu. Ein systematischer Review mit Meta-Analyse konnte aufzeigen, dass rund eine von sechs Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium innerhalb von fünf Jahren nach Beginn der adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv entwickelt oder verstirbt.

Im vorliegenden Dossier umfasst die Zielpopulation von Abemaciclib erwachsene Patientinnen mit einem HR-positiven, HER2-negativen Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko und schließt prämenopausale und postmenopausale Frauen ein.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Therapie erfolgt beim HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs im frühen Stadium im Gegensatz zum metastasierten Mammakarzinom grundsätzlich mit einem kurativen Anspruch. Primärtumore sowie befallene Lymphknoten sollen zunächst operativ entfernt werden, wobei die komplette Entfernung des Tumors mit freien Resektionsrändern (R0-Resektion) angestrebt wird, um das Lokalrezidivrisiko zu senken. Abhängig vom individuellen Risikoprofil und Menopausenstatus kommen für die Tumorkontrolle ergänzend systemische Therapien zum Einsatz, bei denen es sich entweder um (neo)adjuvante Chemotherapien, endokrine bzw. endokrinbasierte Therapien (bei HR-positiven Tumoren) oder Target-Therapien (bei BRCAm Tumoren) handeln kann.

Der therapeutische Bedarf beim HR-positiven/HER2-negativen Brustkrebs ist trotz guter Prognose im frühen Stadium insgesamt weiterhin hoch, insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Zwar stehen mit der Kombination aus Operation und Strahlentherapie, sowie adjuvanter endokriner Therapie und, falls indiziert Chemotherapie, etablierte Behandlungsoptionen zur Verfügung, dennoch tritt bei 20% aller Patienten bzw. bei 30% der Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko innerhalb von 10 Jahren ein Rezidiv auf. Gerade späte Rückfälle, die erst Jahre nach Abschluss der Primärtherapie auftreten, lassen sich mit den genannten Therapien nur begrenzt verhindern. So besteht vor allem bei Patienten mit hoher Tumormasse und nodalem Befall, die ein entsprechend hohes Rezidivrisiko aufweisen, ein hoher Bedarf an zielgerichteten, wirksamen und gut verträglichen Therapieoptionen.

Hier setzen die neueren adjuvanten endokrinbasierten Therapien mit CDK4/6-Inhibitoren oder Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren (PARPPi) an. Durch synergistische Effekte, die sie mit endokrinen Therapien aufweisen, erzielen sie in Kombination eine deutlich verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zur Behandlung mit einer endokrinen Standardtherapie allein. Mit einer Reduktion der Rezidivrate verbessern sich dabei nicht nur die Heilungschancen der Patientinnen. Das Ausbleiben eines Rezidivs wirkt sich zudem auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Denn bereits Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium weisen im Vergleich zu Frauen ohne Brustkrebs eine verminderte Lebensqualität auf.

In der Gesamtschau besteht der therapeutische Bedarf von Patientinnen mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Risiko in erster Linie darin, das Rezidivrisiko zu senken und eine Krankheitsprogression in ein palliatives Stadium zu verhindern. Abemaciclib ist als CDK4/6-Inhibitor in der Lage in Kombination mit einer endokrinen Therapie das Risiko für ein Rezidiv und folglich auch die Wahrscheinlichkeit für einen letalen Verlauf der Brustkrebserkrankung zu reduzieren. Damit adressiert Abemaciclib die größte Herausforderung und das definierte Therapieziel der Behandlung von Patienten mit HR-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium und mit hohem Rezidivrisiko und wird entsprechend in der aktuellen S3-Leitlinie von 2025 für die Behandlung im AWG empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der 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	
A1	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko A1: Prämenopausale Frauen^b	2.497-4.596
A2	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko A2: Postmenopausale Frauen	4.979-5.518
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein. HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; HR: Hormonrezeptor		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A1	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko A1: Prämenopausale Frauen^b	Prämenopausale erwachsene Patientinnen ^b mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko	Erheblicher Zusatznutzen	2.497-4.596
A2	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko A2: Postmenopausale Frauen	Postmenopausale erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko	Beträchtlicher Zusatznutzen	4.979-5.518
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko Teilpopulationen A1 ^b und A2	24.868,93 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Prämenopausale Frauen schließen entsprechend der Zulassungsstudie monarchE perimenopausale Frauen mit ein.		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko	Anastrozol	Teilpopulationen A1 und A2	143,63 €	
		Exemestan	Teilpopulationen A1 und A2	425,48 €	
		Letrozol	Teilpopulationen A1 und A2	170,12 €	
		Tamoxifen	Teilpopulationen A1 und A2	91,10 €	
		Olaparib	Teilpopulationen A1 und A2	57.528,43 €	
		Ribociclib	Teilpopulationen A1 und A2	29.658,94 €	
		Mit Ausschaltung der Ovarialfunktion ^b			
		Leuprorelin 3,75 mg; alle 30 Tage	Teilpopulation A1	1.979,86 €	
		Leuprorelin 11,25 mg; alle 3 Monate	Teilpopulation A1	1.906,92 €	
		Goserelin	Teilpopulation A1	2.783,47 €	
		Triptorelin	Teilpopulation A1	2.684,50 €	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					
b: Die GnRH-Analoga Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin werden bei prä- / perimenopausalen Patientinnen zur medikamentösen Ovarialsuppression eingesetzt.					

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 Fachinformation (FI).

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

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

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

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).

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.

Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen (Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Nebenwirkungen siehe FI). Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

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

Die gleichzeitige Anwendung starker Cytochrom 3A4 (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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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).

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

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

Für die Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine Abweichungen von den zuvor genannten Anforderungen zu berücksichtigen.