

Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-137

Version: 1.0

Stand: 27.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1530

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.12.2022

Interne Projektnummer

A22-137

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Praxis Guenzburg, Günzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Ulrich Grouven
- Anne Hüning
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02246621, NCT02763566

Keywords

Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02246621, NCT02763566

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Abemaciclib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Abemaciclib ist angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Dabei bezieht sich die Bewertung gemäß Befristung ausschließlich auf postmenopausale Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.10.2018 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung des Beschlusses für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, bis zum 31.12.2022 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Befristung erfolgte, da die aus der Studie MONARCH 3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben mit einer geringen Anzahl an Ereignissen vorläufig waren und weitere Ergebnisse aus Interimsanalysen sowie die finalen Ergebnisse ausstanden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach 252 Todesfällen vorgelegt werden. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heilmann, Volker	ja	ja	ja	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis	I.6
I Abkürzungsverzeichnis	I.11
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.12
I 2 Fragestellung.....	I.22
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.24
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.24
I 3.2 Studiencharakteristika	I.25
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.44
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.44
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.48
I 4.3 Ergebnisse	I.50
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.64
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.68
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.68
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.75
I 6 Literatur	I.78
I Anhang A Suchstrategien.....	I.81
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.82
I Anhang B.1 Studie MONARCH 3	I.82
I Anhang B.1.1 Mortalität	I.82
I Anhang B.1.2 Morbidität	I.83
I Anhang B.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.89
I Anhang B.1.4 Nebenwirkungen	I.94
I Anhang B.1.5 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen	I.100
I Anhang B.2 Studie MONARCH plus	I.102
I Anhang B.2.1 Mortalität	I.102
I Anhang B.2.2 Morbidität	I.103
I Anhang B.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.108
I Anhang B.2.4 Nebenwirkungen	I.111
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.117
I Anhang C.1 Studie MONARCH 3	I.118

I Anhang C.2 Studie MONARCH plusI.127
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte AnwendungI.134

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.....	I.13
Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.21
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.....	I.22
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	I.24
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	26
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	I.29
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	I.33
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	I.34
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	I.38
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (MONARCH 3)	I.40
Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (MONARCH plus).....	I.41
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	I.42
Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	I.45
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	I.49
Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	I.51

Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol.....	I.65
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	I.69
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.....	I.75
Tabelle 20: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.77
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3)	I.118
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3)	I.122
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3)	I.123
Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3).....	I.124
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus).....	I.127
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus).....	I.130
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus).....	I.131
Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus)	I.132

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)	1.82
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.83
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.83
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.84
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.84
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.85
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.85
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.86
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.86
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)	1.87
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Armbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.87
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)	1.88
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	1.88

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.89
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.89
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.90
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.90
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.91
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.91
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.92
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.92
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.93
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.94
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.94
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.95
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.95
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.96
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)....	I.96
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)....	I.97

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.97
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.98
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.98
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.99
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.99
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), < 65 Jahre; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.100
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), ≥ 65 Jahre; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.100
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, < 65 Jahre; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.101
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, ≥ 65 Jahre; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021).....	I.101
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.102
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.103
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.103
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.104
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.104
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.105
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.105

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.106
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.106
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt mBPI-SF (stärkster Schmerz, erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.107
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.108
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ- C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.108
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.109
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ- C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.109
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ- C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.110
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.110
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.111
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)	I.111
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.112
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.112
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.113
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.113

Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.114
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020).....	I.114
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)	I.115
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)I.	115
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020) ...	I.116
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)	I.116

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mBPI-SF	modified Brief Pain Inventory-Short Form
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-BR23	Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib (in Kombination mit einem Aromatasehemmer) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.12.2022 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung des Beschlusses für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, bis zum 31.12.2022 aus. Die Befristung erfolgte, da die aus der Studie MONARCH 3 zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben mit einer geringen Anzahl an Ereignissen vorläufig waren und weitere Ergebnisse aus Interimsanalysen sowie die finalen Ergebnisse ausstanden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse der für das Jahr 2022 erwarteten Interimsanalyse nach 252 Todesfällen vorgelegt werden. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Gemäß Zulassung ist die Gabe von Abemaciclib entweder mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zu kombinieren. Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung ist die Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium; für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich infolge einer Neubewertung der vorhandenen Evidenz gegenüber der Vorbewertung geändert und umfasst zusätzlich Kombinationstherapien eines NSAI oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren.</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den verfügbaren Optionen Anastrozol und Letrozol aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool umfasst die Studien MONARCH 3 und MONARCH plus.

Studie MONARCH 3

Die Studie MONARCH 3 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Die Patientinnen

durften weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben.

493 Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine).

Die Behandlung mit der Studienmedikation Abemaciclib, Anastrozol und Letrozol entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin oder des Sponsors. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Die Studie ist noch laufend. Die nach 315 Todesfällen geplante finale Analyse für das Gesamtüberleben steht noch aus. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt vom 02.07.2021, geplant nach 252 Todesfällen (4. Interimsanalyse), herangezogen.

Studie MONARCH plus

Die Studie MONARCH plus ist eine doppelblinde RCT. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren. Zudem durften die Patientinnen zuvor keine Chemotherapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium erhalten haben. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Kohorte A zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol der Studie MONARCH plus relevant. In diese wurden nur Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium eingeschlossen.

306 Patientinnen der Kohorte A der Studie MONARCH plus wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 207) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 99) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte nach Art

der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall > 12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall ≤ 12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie).

Die Behandlung mit der Studienmedikation Abemaciclib, Anastrozol und Letrozol entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation.

Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin oder des Sponsors.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der finalen Analyse vom 18.05.2020 herangezogen.

Nachfolgend ist bei jeglicher Beschreibung der Studie MONARCH plus immer die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte A der Studie gemeint.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien MONARCH 3 und MONARCH plus als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in beiden Studien als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials in beiden Studien die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Bei allen weiteren Endpunkten der Studie MONARCH 3 und MONARCH plus wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen jeweils als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Dabei ist anzumerken, dass der Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 erst nach ca. 30 Monaten nach

Randomisierung deutlich wird. Bis dahin zeigen die Kaplan-Meier-Kurven beider Behandlungsarme jeweils einen ähnlichen Verlauf. Die Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH plus ist wesentlich kürzer, jedoch deutet sich auch hier ein ähnliches Bild an wie in der in der Studie MONARCH 3.

Morbidität

Für alle Endpunkte erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), dem EORTC QLQ-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23) und der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS) werden jeweils die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich in beiden Studien bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib +

Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)

Der EORTC QLQ-BR23 wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben.

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich

Für die Endpunkte Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (modified Brief Pain Inventory-Short Form [mBPI-SF])

Der Endpunkt Schmerz (mBPI-Sf) operationalisiert als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden wurde nur in der Studie MONARCH plus erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für alle Endpunkte erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-BR23 werden jeweils die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

EORTC QLQ-C30

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch für beide Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen ≥ 65 Jahre ergibt sich für beide Endpunkte ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen < 65 Jahre ergibt sich für beide Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist daher für Frauen < 65 Jahre für diese Endpunkte nicht belegt.

EORTC QLQ-BR23

Der EORTC QLQ-BR23 wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Frauen < 65 Jahre nicht belegt.

Schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Spezifische UEs

Neutropenie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Neutropenie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Aufgrund der Größe der Effekte, die sich insbesondere in der Studie MONARCH 3 bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf und fast ausschließlich im Interventionsarm zeigen, liegt für diese Endpunkte trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Untersuchungen (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Augenerkrankungen (jeweils UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Untersuchungen (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Augenerkrankungen (jeweils UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau steht ein positiver Effekt beim Gesamtüberleben einer Vielzahl von negativen Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Als Nachteile zeigen sich in der Kategorie Morbidität je nach Symptom ein Beleg, ein Anhaltspunkt und Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal beträchtlichem Ausmaß. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering, sowie 2 Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal erheblichem Ausmaß bei Frauen ≥ 65 Jahre. Bestimmend für die Ableitung des Schadens sind aufgrund der Größe und Aussagesicherheit die Effekte in den schweren UEs. Diese zeigen sich sowohl in der Gesamtrate der schweren UEs als auch in zahlreichen spezifischen schweren UEs. Bei diesen handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, hier insbesondere um schwere Neutropenien (Beleg für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß). Darüber hinaus zeigt sich der höhere Schaden unter anderem auch bei schweren Diarrhöen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Infektionen und parasitären Erkrankungen (Hinweise auf einen höheren Schaden mit maximal erheblichem Ausmaß). Hinzu kommt, dass sich der höhere Schaden auch bei den Gesamtraten der SUEs (hier eingeschränkt auf Frauen ≥ 65 Jahre) und den Abbrüchen wegen UEs zeigt.

Zusammenfassend ergibt sich unter Abwägung des positiven Effekts geringen Ausmaßes mit der Vielzahl von negativen Effekten bei maximal erheblichem Ausmaß für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium; für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich infolge einer Neubewertung der vorhandenen Evidenz gegenüber der Vorbewertung geändert und umfasst zusätzlich Kombinationstherapien eines NSAI oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren.</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben.

Gemäß Zulassung ist die Gabe von Abemaciclib entweder mit einem Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant zu kombinieren. Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung ist die Kombination mit einem Aromatasehemmer.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium; für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich infolge einer Neubewertung der vorhandenen Evidenz gegenüber der Vorbewertung geändert und umfasst zusätzlich Kombinationstherapien eines NSAI oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren.</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt aus den verfügbaren Optionen Anastrozol und Letrozol aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abemaciclib (Stand zum 07.10.2022)
- bibliografische Recherche zu Abemaciclib (letzte Suche am 07.10.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Abemaciclib (letzte Suche am 26.10.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Abemaciclib (letzte Suche am 26.10.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Abemaciclib (letzte Suche am 16.01.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
3Y-MC-JPBM (MONARCH 3 ^d)	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4,5]	ja [6-8]
I3Y-CR-JPBQ (MONARCH plus ^d)	nein	ja	nein	ja [9,10]	ja [11]	ja [12,13]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein. Gemäß der Befristungsaufgabe des G-BA berücksichtigt der pU die Studie MONARCH 3. Zusätzlich zieht der pU die Studie MONARCH plus heran. Beide Studien sind aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren zu Abemaciclib bekannt [6,7,12].

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONARCH 3	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs ^b ohne vorangegangene Therapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium ^c , mit ECOG-PS ≤ 1	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328) Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin oder des Sponsors Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie	158 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Republik Korea, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Taiwan, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich 11/2014–laufend Datenschnitte: ▪ 31.01.2017: 1. Interimsanalyse, geplant nach 189 PFS-Ereignissen ▪ 03.11.2017: 2. Interimsanalyse, geplant nach 240 PFS-Ereignissen ▪ 03.02.2020: 3. Interimsanalyse, geplant nach 189 Todesfällen ▪ 02.07.2021: 4. Interimsanalyse, geplant nach 252 Todesfällen ^e ▪ ausstehend: finale Analyse für das Gesamtüberleben, geplant nach 315 Todesfällen	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONARCH plus	RCT, parallel, doppelblind	postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2- negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs ^{b, f} , sowie einem ECOG-PS ≤ 1	Kohorte A ^e : Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 207) Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 99)	Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin oder des Sponsors Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie	45 Studienzentren in Brasilien, China, Indien und Südafrika 12/2016–laufend Datenschnitte: ▪ 29.03.2019: Interimsanalyse, geplant nach 119 PFS- Ereignissen in Kohorte A ▪ 18.05.2020: finale Analyse, geplant nach 170 PFS- Ereignissen in Kohorte A ^e	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. nicht geeignet für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Intention</p> <p>c. Patientinnen mit einer vorangegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer) mit einem krankheitsfreien Intervall von ≤ 12 Monaten nach Beendigung der Behandlung waren von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. für die vorliegende Nutzenbewertung relevanter Datenschnitt</p> <p>f. Eingeschlossen wurden Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie (jeweils bezogen auf das fortgeschrittene Stadium). In der bewertungsrelevanten Kohorte A der Studie (siehe Fußnote g) wurden nur Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium eingeschlossen. Im Gegensatz zur Studie MONARCH 3 (siehe Fußnote c) konnten in Kohorte A gemäß Protokoll auch Patientinnen mit einem Rezidiv während der (neo-)adjuvanten Therapie oder mit einem krankheitsfreien Intervall von ≤ 12 Monaten nach Beendigung der Behandlung eingeschlossen werden.</p> <p>g. Die Studie MONARCH plus untersucht 2 verschiedene Kohorten: Kohorte A (Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol) und Kohorte B (Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant). Hier (und in den nachfolgenden Tabellen) wird nur die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte A aufgeführt.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; HR: Hormonrezeptor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MONARCH 3	Abemaciclib 150 mg oral, alle 12 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus (Zyklusdauer: 28 Tage) + Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral, alle 24 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus	Placebo oral, alle 12 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus (Zyklusdauer: 28 Tage) + Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral, alle 24 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus
<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib / Placebo: beim Auftreten von Toxizitäten^a waren Dosisreduktionen (zuerst auf 100 mg und nachfolgend auf 50 mg, jeweils 2-mal täglich) oder Unterbrechung ≤ 14 Tage oder ein Behandlungsabbruch unter Weiterführung von Anastrozol oder Letrozol möglich ▪ Anastrozol oder Letrozol: keine Anpassung erlaubt, Wechsel von z. B. Anastrozol auf Letrozol nach Rücksprache mit dem Sponsor möglich, Unterbrechung ≤ 14 Tage oder Abbruch unter Weiterführung von Abemaciclib / Placebo möglich 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ lokale Strahlentherapien bis ≥ 2 Wochen vor Randomisierung ▪ (neo-)adjuvante endokrine Therapie mit einem krankheitsfreien Intervall von ≥ 12 Monaten nach Beendigung der Behandlung <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ endokrine Therapie oder Chemotherapie für das lokal rezidivierende oder metastasierte Stadium^b ▪ Everolimus, CDK4- oder CDK6-Inhibitoren ▪ autologe oder allogene Stammzelltransplantation <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dexamethason, möglichst ≤ 7 Tage ▪ Antidiarrhoika (z. B. Loperamid), bei schwerer Diarrhö (Infusionsbedarf und / oder in Kombination mit Fieber oder schwerer Neutropenie): Breitbandantibiotika (z. B. Fluoroquinolon) ▪ Bisphosphate oder zugelassene RANK-Liganden (z. B. Denosumab) für Patientinnen mit Knochenmetastasen, sofern die Behandlung ≥ 7 Tage vor Randomisierung begonnen hat ▪ supportive Therapie <p>nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien (Strahlentherapie^c, hormonale, Immun- oder Chemotherapien) ▪ Megestrolacetat (als appetitanregendes Mittel) 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MONARCH plus, Kohorte A	Abemaciclib, 150 mg oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage + Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral, alle 24 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus	Placebo, oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage + Anastrozol 1 mg oder Letrozol 2,5 mg oral, alle 24 Stunden an Tag 1–28 eines jeden Zyklus
<p>Die Dosisanpassungen sowie die erlaubte und nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung in der Kohorte A der Studie MONARCH plus weisen gegenüber den Vorgaben in der Studie MONARCH 3 bis auf folgende Punkte keine relevanten Unterschiede auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen mit einem Rezidiv während der (neo-)adjuvanten Therapie oder mit einem krankheitsfreien Intervall von ≤ 12 Monaten nach Beendigung der Behandlung konnten gemäß Protokoll eingeschlossen werden. ▪ Everolimus wurde nicht als nicht erlaubte Vorbehandlung benannt. 		
<p>a. abhängig vom Schweregrad (CTCAE Grad ≥ 2) und Art der Toxizität b. Eine Therapie mit nicht steroidalen Aromatasehemmern von ≤ 2 Wochen unmittelbar vor Randomisierung war erlaubt, wenn die Patientin einem Abbruch zustimmte. c. Eine Operation mit anschließender Strahlentherapie war im Falle einer durch die Studienbehandlung erreichten Operabilität des lokal fortgeschrittenen Brustkrebses erlaubt.</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RANK: Receptor activator of nuclear factor kappa-B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Studiendesign

Studie MONARCH 3

Die Studie MONARCH 3 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs eingeschlossen. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Die Patientinnen durften weder eine Chemotherapie noch eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben. Patientinnen mit einer vorangegangenen (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie (z. B. Antiöstrogene oder Aromatasehemmer) mit einem krankheitsfreien Intervall von ≤ 12 Monaten nach Beendigung der Behandlung waren von der Studie ausgeschlossen. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

493 Patientinnen wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 328) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 165) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere) und vorangegangener

(neo-)adjuvanter endokriner Therapie (Aromatasehemmer vs. andere vs. keine). Die Wahl des Aromatasehemmers erfolgte durch den Arzt. In beiden Studienarmen erhielten ca. 20 % der Patientinnen Anastrozol und ca. 80 % der Patientinnen Letrozol.

Die Behandlung mit der Studienmedikation Abemaciclib, Anastrozol und Letrozol entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [14-16].

Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin oder des Sponsors. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen. Es gibt keine Einschränkungen bezüglich der Auswahl der Folgetherapien. Ein Wechsel der Behandlung der Patientinnen aus dem Vergleichsarm auf diejenige des Interventionsarms ist nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 3 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

In der Studie MONARCH 3 wurden bereits 4 geplante Interimsanalysen durchgeführt. Die nach 315 Todesfällen geplante finale Analyse für das Gesamtüberleben steht noch aus. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt vom 02.07.2021, geplant nach 252 Todesfällen (4. Interimsanalyse), herangezogen.

Studie MONARCH plus

Die Studie MONARCH plus ist eine doppelblinde RCT. In die Studie wurden postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal rezidivierendem oder metastasiertem Brustkrebs eingeschlossen, die bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt waren. Zudem durften die Patientinnen zuvor keine Chemotherapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium erhalten haben. Für die Patientinnen sollte keine Indikation für eine Chemotherapie oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung bestehen. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Die Studie setzt sich aus 2 verschiedenen Kohorten zusammen: Kohorte A zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol und Kohorte B zum Vergleich von Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Kohorte A der Studie MONARCH plus relevant. Diese wird nachfolgend beschrieben.

Kohorte A

In Kohorte A wurden nur Patientinnen ohne vorangegangene endokrine Therapie im lokal rezidivierenden oder metastasierten Stadium eingeschlossen. Die Patientinnen mussten darüber hinaus mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Rezidiv \leq 12 Monate nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie oder während einer adjuvanten endokrinen Therapie (außer mit Letrozol oder Anastrozol)
- Rezidiv $>$ 12 Monate nach Beendigung einer adjuvanten endokrinen Therapie oder keine adjuvante endokrine Therapie
- de novo metastasierte Erkrankung und ohne jegliche vorhergehende endokrine Therapie

306 Patientinnen der Kohorte A der Studie MONARCH plus wurden im Verhältnis 2:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol (N = 207) oder Placebo + Anastrozol oder Letrozol (N = 99) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen) und vorangegangener (neo-)adjuvanter endokriner Therapie (vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall $>$ 12 Monate nach Therapieende vs. vorangegangene Therapie mit krankheitsfreiem Intervall \leq 12 Monate nach Therapieende vs. keine vorangegangene Therapie). Die Wahl des Aromatasehemmers erfolgte durch den Arzt. In beiden Studienarmen erhielten ca. 25 % der Patientinnen Anastrozol und ca. 75 % der Patientinnen Letrozol.

Die Behandlung mit der Studienmedikation Abemaciclib, Anastrozol und Letrozol entspricht weitgehend den Angaben in der jeweiligen Fachinformation [14-16].

Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin oder des Sponsors. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen. Es gibt keine Einschränkungen bezüglich der Auswahl der Folgetherapien. Ein Wechsel der Behandlung der Patientinnen aus dem Vergleichsarm auf diejenige des Interventionsarms war erst nach dem in der vorliegenden Dossierbewertung herangezogenen finalen Datenschnitt erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Nachfolgend ist bei jeglicher Beschreibung der Studie MONARCH plus immer die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte A der Studie gemeint.

Datenschnitte

Für die Kohorte A der Studie MONARCH plus liegen Ergebnisse für die Interimsanalyse, geplant nach 119 PFS-Ereignissen, und die finale Analyse, geplant nach 170 PFS-Ereignissen, vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der finalen Analyse vom 18.05.2020 herangezogen.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
MONARCH 3	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a
MONARCH plus	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende
Morbidität	
Symptome (EORTC QLQ-C30, mBPI-SF)	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a
a. Das Behandlungsende war in der Studie MONARCH 3 als Abbruch von Abemaciclib / Placebo und Anastrozol / Letrozol, in MONARCH plus als Abbruch von Abemaciclib / Placebo definiert.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind in beiden Studien systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MONARCH 3		MONARCH plus	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N ^a = 328	N ^a = 165	N ^a = 207	N ^a = 99
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	63 (10)	56 (11)	56 (10)
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	180 (55)	91 (55)	157 (76)	83 (84)
≥ 65 Jahre	148 (45)	74 (45)	50 (24)	16 (16)
Abstammung, n (%)				
weiß / kaukasisch	186 (57)	102 (62)	24 (12)	8 (8)
asiatisch	103 (31)	45 (27)	182 (88)	89 (90)
andere	11 (3) ^b	7 (4) ^b	1 (< 1) ^c	2 (2)
nicht berichtet	28 (9)	11 (7)	0 (0)	0 (0)
Region, n (%)				
Europa	166 (51)	93 (56)	0 (0)	0 (0)
Asien	102 (31)	42 (26)	182 (88)	89 (90)
Nordamerika	60 (18)	30 (18)	21 (10)	8 (8)
Afrika	0 (0)	0 (0)	4 (2)	2 (2)
Südamerika	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)				
0	192 (59)	104 (63)	70 (34)	43 (43)
1	136 (42)	61 (37)	137 (66)	56 (57)
Krankheitsdauer [Monate] ^d				
MW (SD)	79,6 (92,3)	74,5 (77,6)	78,1 (69,7)	67,1 (59,6)
Median [Q1; Q3]	53,5 [1,4; 132,0]	63,1 [2,2; 120,6]	65,1 [18,4; 115,7]	51,7 [17,7; 105,7]

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MONARCH 3		MONARCH plus	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N ^a = 328	N ^a = 165	N ^a = 207	N ^a = 99
Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)				
de novo Metastasierung	135 (41)	61 (37)	41 (20)	22 (22)
wiederkehrende Metastasierung	182 (56)	99 (60)	157 (76)	70 (71)
lokoregionäres Rezidiv	11 (3)	5 (3)	8 (4)	7 (7)
fehlend	0 (0)	0 (0)	1 (< 1)	0 (0)
Art der Erkrankung, n (%)				
viszerale Metastasen	172 (52)	89 (54)	126 (61)	59 (60)
nicht viszerale Metastasen	156 (48)	76 (46)	81 (39)	40 (40)
nur Knochenmetastasen	70 (21)	39 (24)	k. A.	k. A.
andere	86 (26)	37 (22)	k. A.	k. A.
Patientinnen mit neoadjuvanter endokriner Therapie, n (%)	2 (< 1)	7 (4)	0 (0)	0 (0)
Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie, n (%)	140 (43)	72 (44)	122 (59)	62 (63)
krankheitsfreies Intervall, n (%)				
Rezidiv während der adjuvanten endokrinen Therapie	k. A.	k. A.	24 (20 ^e)	17 (27 ^e)
≤ 12 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie	9 ^f (6 ^e)	6 ^f (8 ^e)	11 (9 ^e)	3 (5 ^e)
> 12 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie	k. A.	k. A.	87 (71 ^e)	41 (66 ^e)
≤ 24 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie	22 (16 ^e)	19 (26 ^e)	k. A.	k. A.
> 24 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie	115 (82 ^e)	53 (74 ^e)	k. A.	k. A.
Dauer des krankheitsfreien Intervalls [Monate], MW [Min; Max]	50,4 [0,0; 271,1]	37,4 [0,0; 186,2]	k. A.	k. A.
vorangegangene (neo-)adjuvante endokrine Therapie, n (%)				
Aromatasehemmer ^g	85 (26)	50 (30)	20 (10)	13 (13)
Anastrozol	46 (14)	26 (16)	6 (3)	3 (3)
Letrozol	29 (9)	23 (14)	11 (5)	5 (5)
Exemestan	14 (4)	8 (5)	9 (4)	9 (9)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MONARCH 3		MONARCH plus	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N ^a = 328	N ^a = 165	N ^a = 207	N ^a = 99
andere ^h				
Tamoxifen	87 (27)	43 (26)	92 (44)	49 (50)
Toremifen	3 (1)	1 (< 1)	14 (7)	5 (5)
Goserelin	4 (1)	1 (< 1)	2 (1)	2 (2)
keine (neo-)adjuvante endokrine Therapie	178 (54)	85 (52)	85 (41)	38 (38)
Therapieabbruch, n (%) ⁱ	285 (87) ^j	157 (95) ^j	137 (66) ^k	85 (86) ^k
Studienabbruch, n (%) ⁱ	175 (53) ^l	108 (66) ^l	60 (29) ^m	37 (37) ^m
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. amerikanische Ureinwohnerinnen oder indigene Bevölkerung Alaskas, schwarz / afroamerikanisch, indigene Hawaiianische oder andere Pazifik Insulaner, mehrere</p> <p>c. schwarz / afroamerikanisch</p> <p>d. Zeit von der Initialdiagnose bis zur Randomisierung</p> <p>e. bezogen auf Patientinnen mit adjuvanter Therapie</p> <p>f. Patientinnen, die trotz Ausschlusskriterium „krankheitsfreies Intervall von ≤ 12 Monaten nach Ende der (neo-)adjuvanten endokrinen Therapie“ in die Studie eingeschlossen wurden (Protokollverletzer)</p> <p>g. Patientinnen mit mindestens 1 Wirkstoff in der Kategorie Aromatasehemmer</p> <p>h. Aufgelistet wurden nur Wirkstoffe, die von ≥ 1 % der Patientinnen in einer der Studien eingenommen wurden; wegen Mehrfachnennung ist keine Zusammenfassung möglich.</p> <p>i. Angaben für den Datenschnitt 02.07.2021 (MONARCH 3) bzw. 18.05.2020 (MONARCH plus)</p> <p>j. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (53 % vs. 84 %), unerwünschte Ereignisse (16 % vs. 2 %), Entscheidung der Patientin (8 % vs. 3 %). 2 Patientinnen im Interventions- und 3 im Kontrollarm wurden randomisiert, aber nicht behandelt.</p> <p>k. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (41 % vs. 69 %), unerwünschte Ereignisse (18 % vs. 3 %), Entscheidung der Patientin (4 % vs. 11 %). 2 Patientinnen im Interventionsarm wurden randomisiert, aber nicht behandelt.</p> <p>l. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Tod (44 % vs. 57 %), Entscheidung der Patientin (8 % vs. 6 %)</p> <p>m. Häufiger Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Tod (23 % vs. 25 %)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>				

Die Charakteristika der postmenopausalen Patientinnen, die noch keine initiale endokrine Therapie im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium erhalten haben, sind zwischen den Studienarmen der Studie MONARCH 3 und der Studie MONARCH plus (Kohorte A) weitgehend vergleichbar.

Die Patientinnen in der Studie MONARCH 3 waren zum Studieneintritt im Mittel 63 Jahre alt. Ca. 60 % der Patientinnen waren kaukasischer Abstammung. Ca. 60 % der Patientinnen wiesen einen ECOG-PS von 0 auf und ca. die Hälfte der Patientinnen hatte viszerale Metastasen. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 80 Monate im Interventions- und 75 Monate im Vergleichsarm.

Die Patientinnen der Studie MONARCH plus waren zu Studienbeginn im Mittel 56 Jahre alt. Die Studie wurde ausschließlich in nicht europäischen Zentren (siehe Tabelle 6), ganz überwiegend mit asiatischen Patientinnen durchgeführt. Ca. 60 % der Patientinnen wiesen einen ECOG-PS von 1 auf und ca. 60 % der Patientinnen hatten viszerale Metastasen. Die mittlere Krankheitsdauer betrug im Interventionsarm 78 Monate und im Vergleichsarm 67 Monate.

Unterschiede zwischen den Studien ergeben sich insbesondere für das Alter (die Patientinnen in der Studie MONARCH plus waren im Mittel ungefähr 7 Jahre jünger), den Anteil der Patientinnen mit einer de novo Metastasierung (in der Studie MONARCH 3 ca. 40 % und in der Studie MONARCH plus ca. 20 % der Patientinnen) sowie die Abstammung (während die Studie MONARCH 3 mehrheitlich kaukasische Patientinnen einschloss, waren die Patientinnen in der Studie MONARCH plus fast ausschließlich asiatischer Abstammung). Darüber hinaus wurden in die Studie MONARCH plus auch Patientinnen mit krankheitsfreiem Intervall ≤ 12 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie oder während der adjuvanten Therapie eingeschlossen (insgesamt 18 % der Patientinnen der Studie MONARCH plus). Im Gegensatz dazu waren Patientinnen mit krankheitsfreiem Intervall ≤ 12 Monate nach Ende der adjuvanten endokrinen Therapie von der Studie MONARCH 3 ausgeschlossen (3 % der eingeschlossenen Patientinnen hatten jedoch entgegen der Protokollvorgaben ein krankheitsfreies Intervall ≤ 12 Monate).

Die Unterschiede zwischen den herangezogenen Studienpopulationen stellen die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht infrage. Die Studien und die relevanten Studienpopulationen werden als hinreichend vergleichbar angesehen. Für die Nutzenbewertung wird daher zur Berechnung von Metaanalysen ein Modell mit festem Effekt verwendet.

Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte. Angaben zur mittleren Beobachtungszeit liegen nicht vor.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)		MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N ^a = 328	N ^a = 165	N ^a = 207	N ^a = 99
Behandlungsdauer [Monate ^b]				
Abemaciclib bzw. Placebo				
Median [Q1; Q3]	15,3 [4,5; 38,2]	13,9 [5,3; 27,4]	20,4 [6,7; 29,2]	12,4 [3,8; 22,3]
Mittelwert (SD)	24,6 (24,0)	19,1 (18,3)	18,9 (11,9)	13,9 (10,7)
Anastrozol				
Median [Q1; Q3]	18,5 [k. A.]	10,2 [k. A.]	18,4 [10,8; 29,0]	14,7 [5,6; 22,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	18,3 (11,5)	14,0 (9,2)
Letrozol				
Median [Q1; Q3]	17,0 [k. A.]	14,7 [k. A.]	21,1 [7,3; 29,4]	11,8 [3,7; 22,6]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	19,0 (11,7)	14,0 (11,2)
Beobachtungsdauer [Monate]				
Gesamtüberleben ^c				
Median [Q1; Q3]	70,2 [68,0; 73,0]	70,0 [68,1; 72,3]	30,1 [28,5; 33,5]	30,2 [28,2; 33,8]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Morbidität ^d (EORTC QLQ-C30)				
Median [Q1; Q3]	18,3 [6,5; 43,3]	13,4 [5,2; 26,0]	19,6 [7,4; 27,8]	11,7 [3,8; 23,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Morbidität ^d (EORTC QLQ-BR23, EQ-5D VAS)				
Median [Q1; Q3]	18,3 [6,5; 43,3]	13,4 [5,2; 26,0]	Endpunkt nicht erhoben	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	Endpunkt nicht erhoben	
Morbidität (mBPI) ^d				
Median [Q1; Q3]	Endpunkt nicht erhoben		19,6 [7,4; 27,8]	11,7 [3,8; 23,1]
Mittelwert (SD)	Endpunkt nicht erhoben		k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^d				
Median [Q1; Q3]	18,3 [6,5; 43,3]	13,4 [5,2; 26,0]	19,6 [7,4; 27,8]	11,7 [3,8; 23,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^d				
Median [Q1; Q3]	18,3 [6,5; 43,3]	13,4 [5,2; 26,0]	Endpunkt nicht erhoben	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	Endpunkt nicht erhoben	
Nebenwirkungen ^e				
Median [Q1; Q3]	19,2 [6,8; 42,4]	14,9 [6,3; 28,4]	21,6 [8,5; 28,9]	13,4 [4,8; 23,3]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)		MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen b. eigene Umrechnung aus Angaben in Wochen c. berechnet mit Kaplan-Meier-Methode und inverser Zensierung basierend auf ITT-Population d. berechnet vom Tag der ersten Dosis bis zur letzten auswertbaren Messung e. berechnet vom Tag der ersten Dosis bis zum frühesten Datum aus letzter Behandlungstag+30, Tod, Lost-to-follow-up, Datum des Datenschnitts EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala				

Die Behandlungsdauern sind in beiden Studien im Interventionsarm jeweils länger als im Kontrollarm. Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie MONARCH 3 mit ca. 70 Monaten mehr als doppelt so lang wie in der Studie MONARCH plus mit ca. 30 Monaten. Für die übrigen Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe Tabelle 8), sind die Beobachtungszeiten deutlich verkürzt. Es lassen sich für diese Endpunkte daher nur Aussagen zu der Zeit unter der Behandlung treffen, die beispielsweise für die Studie MONARCH 3 im Median circa ein Viertel (Interventionsarm) bzw. ein Fünftel (Vergleichsarm) der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben umfasst. Dabei ist anzumerken, dass für die Studie MONARCH 3 die Zeit unter Behandlung bis zum Abbruch der kompletten Studienmedikation, für die Studie MONARCH plus dagegen bis zum Abbruch von Abemaciclib bzw. Placebo definiert war. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der Unterschiede in den Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen der beiden Studien auch Unterschiede in der Beobachtungsdauer der Endpunkte. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte (siehe Abschnitt I 4.1).

Folgetherapien

Tabelle 11 und Tabelle 12 zeigen, welche Folgetherapien Patientinnen nach Absetzen der Studienmedikation in den Studien MONARCH 3 und MONARCH plus erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (MONARCH 3)

Studie Therapieart Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 328	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N =165
MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)		
Gesamt	k. A.	k. A.
systemische Therapie ^a	218 (66,5)	142 (86,1)
Chemotherapie	122 (37,2)	98 (59,4)
Capecitabin	72 (22,0)	53 (32,1)
Cisplatin	4 (1,2)	9 (5,5)
Cyclophosphamid	25 (7,6)	18 (10,9)
Doxorubicin	25 (7,6)	16 (9,7)
Epirubicin	13 (4,0)	10 (6,1)
Eribulin	21 (6,4)	17 (10,3)
Fluorouracil	4 (1,2)	9 (5,5)
Gemcitabin	15 (4,6)	13 (7,9)
Paclitaxel	73 (22,3)	59 (35,8)
Vinorelbin	27 (8,2)	15 (9,1)
endokrine Therapie	181 (55,2)	121 (73,3)
Anastrozol	16 (4,9)	9 (5,5)
Exemestan	68 (20,7)	51 (30,9)
Fulvestrant	107 (32,6)	86 (52,1)
Letrozol	54 (16,5)	22 (13,3)
Tamoxifen	29 (8,8)	25 (15,2)
andere systemische Therapie	34 (10,4)	26 (15,8)
experimentelle Therapie ^b	12 (3,7)	11 (6,7)
zielgerichtete Therapie	83 (25,3)	80 (48,5)
Everolimus	47 (14,3)	37 (22,4)
Palbociclib	26 (7,9)	42 (25,5)
operativer Eingriff	13 (4,0)	11 (6,7)
Strahlentherapie	51 (15,5)	43 (26,1)
a. ≥ 5 % der Patientinnen in 1 Behandlungsarm		
b. Keine Angabe welche Therapien darunter fallen; Abemaciclib fällt unter die zielgerichteten Therapien.		
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 12: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (MONARCH plus)

Studie Therapieart Wirkstoff	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 205	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 99
MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)		
Gesamt	k. A.	k. A.
systemische Therapie ^a	89 (43,4)	58 (58,6)
Chemotherapie	43 (21,0)	35 (35,4)
Capecitabin	24 (11,7)	27 (27,3)
Docetaxel	9 (4,4)	11 (11,1)
Gemcitabin	7 (3,4)	7 (7,1)
Paclitaxel	24 (11,7)	15 (15,2)
Vinorelbin	7 (3,4)	6 (6,1)
endokrine Therapie	56 (27,3)	40 (40,4)
Exemestan	14 (6,8)	14 (14,1)
Fulvestrant	22 (10,7)	26 (26,3)
Letrozol	18 (8,8)	1 (1,0)
andere systemische Therapie	k. A.	k. A.
experimentelle Therapie ^b	7 (3,4)	8 (8,1)
zielgerichtete Therapie	8 (3,9)	7 (7,1)
Palbociclib	3 (1,5)	6 (6,1)
operativer Eingriff	0 (0)	0 (0)
Strahlentherapie	6 (2,9)	4 (4,0)
a. ≥ 5 % der Patientinnen in 1 Behandlungsarm		
b. Keine Angabe welche Therapien darunter fallen; Abemaciclib fällt unter die zielgerichteten Therapien.		
k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen;		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Der pU legt keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen insgesamt eine Folgetherapie erhalten haben. In der Studie MONARCH 3 hatten 67 % der Patientinnen des Interventionsarms und 86 % des Vergleichsarms mindestens 1 systemische Folgetherapie erhalten. Innerhalb der systemischen Therapien waren endokrine Therapien gefolgt von Chemotherapien und zielgerichteten Therapien die häufigsten Folgetherapien. Eine zielgerichtete Therapie erhielten 25 % der Patientinnen des Interventionsarm und 49 % der Patientinnen des Vergleichsarms.

In der Studie MONARCH plus hatten 43 % der Patientinnen des Interventionsarm und 59 % des Vergleichsarms mindestens 1 systemische Folgetherapie erhalten. Auch in der Studie

MONARCH plus waren endokrine Therapien die häufigsten Folgetherapien gefolgt von Chemotherapien und zielgerichteten Therapien. Zielgerichtete Therapien wurden im Vergleich zur Studie MONARCH 3 deutlich seltener eingesetzt (4 % im Vergleichsarm und 7 % im Interventionsarm).

Endokrine Therapien wurden in beiden Studien gemäß Angaben in den Studienberichten vermehrt in den ersten Folgetherapien, Chemotherapien vermehrt in den späteren Therapielinien eingesetzt.

Insgesamt entsprechen die in beiden Studien eingesetzten Folgetherapien weitgehend den in nationalen Leitlinien genannten Therapieempfehlungen [17,18].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 13 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MONARCH 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
MONARCH plus	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Studie MONARCH 3

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studie MONARCH 3 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Er gibt an, dass die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen (z. B. hinsichtlich Alter, Abstammung und Prognose) vergleichbar mit denen von Brustkrebspatientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium im deutschen Versorgungskontext seien. Auch entsprechen die Studienbehandlung den deutschen sowie internationalen Behandlungsstandards.

Studie MONARCH plus

Der pU führt aus, dass er von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie MONARCH plus auf den deutschen Versorgungskontext ausgehe. Zwar gäbe es Unterschiede hinsichtlich der Herkunft der eingeschlossenen Patientinnen (überwiegend Asiatinnen) und des im Vergleich zu europäischen Patientinnen jüngeren Alters in der Studie. Das vergleichsweise jüngere Alter der Patientinnen sei dadurch zu erklären, dass bei chinesischen Patientinnen eine Brustkrebs Erkrankung tendenziell früher auf trete als in westlichen Ländern. Dennoch bewertet er die Patientencharakteristika als hinreichend ähnlich zur entsprechenden Population in Deutschland. Der pU charakterisiert die Population in der Studie als Patientinnen mit schlechter Prognose und beruft sich dabei beispielsweise auf den hohen Anteil an Patientinnen mit prognostisch ungünstigen viszerale n Metastasen und darauf, dass bei fast allen Patientinnen eine Metastasierung der Erkrankung vorlag. Die Angaben einer aktuellen chinesischen Leitlinie [19] seien zudem über weite Strecken im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studien MONARCH 3 und MONARCH plus auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Breast Cancer 23 (EORTC QLQ-BR23)
 - Schmerz (gemessen anhand des modifizierten Fragebogens Brief Pain Inventory-Short Form [mBPI-SF])
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie (bevorzugter Begriff (PT)-Sammlung des pU, schwere UEs)
 - Diarrhö (PT, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 14 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 14: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)	Schmerz (mBPI-SF) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT-Sammlung ^d , schwere UEs ^b)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^e
MONARCH 3	ja	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MONARCH plus	ja	ja	nein ^f	ja	nein ^f	ja	nein ^f	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
c. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente
d. gemäß Angaben des pU in Modul 4 A gemeinsame Betrachtung der Ereignisse Neutropenie (PT) und febrile Neutropenie (PT); zu genaueren Beschreibung des Endpunkts siehe nachfolgender Fließtext
e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Augenerkrankungen (SOC, UEs).
f. Endpunkt nicht erhoben

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und der EQ-5D VAS Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen als auch für die Zeit bis zur „nachhaltigen“ Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (EORTC QLQ-Instrumente) bzw. ≥ 15 Punkte (EQ-5D VAS) vor. Die nachhaltige Verschlechterung wurde operationalisiert als Verschlechterung um ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus. Die Erhebung

der patientenberichteten Endpunkte wurde jeweils 30 Tage nach Behandlungsende abgebrochen (siehe Tabelle 8). Die Angaben zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass die Beobachtungsdauern für diese Endpunkte im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben erheblich verkürzt sind (siehe Tabelle 10). Beispielsweise lag die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben bei den Patientinnen in der Studie MONARCH 3 in beiden Studienarmen bei 70 Monaten. Die mediane Beobachtungszeit für die patientenberichteten Endpunkte der Studie MONARCH 3 lagen dagegen bei 18 Monaten im Interventionsarm bzw. 13 Monaten im Vergleichsarm (siehe Tabelle 10). Auch in der Studie MONARCH plus waren die Beobachtungszeiten für die patientenberichteten Endpunkte im Interventionsarm länger als im Vergleichsarm und insgesamt kürzer als die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben. Wie bereits in der Nutzenbewertung A21-153 zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant [12] ausführlich beschrieben, ergibt sich daraus zum einen das Problem, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit abdeckt. Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer dauerhaften Verschlechterung (wie in früheren Dossiers zu Abemaciclib, bspw. [20,21]) bzw. einer nachhaltigen Verschlechterung (wie im Dossier zur vorliegenden Bewertung) zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei nur um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung. Zum anderen ergibt sich aus den deutlichen Unterschieden der Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass die vorliegenden Auswertungen nicht interpretierbar sind. Eine bestätigte Verschlechterung über alle Folgewerte ist im länger beobachteten Interventionsarm (Behandlung mit Abemaciclib) potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist unklar, ob bzw. wie viele Patientinnen in die Auswertung eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtern haben und für die gar kein bestätigender Wert vorliegt.

Insgesamt sind in der vorliegenden Situation von deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen die Auswertungen zur „nachhaltigen“ Verschlechterung nicht verwertbar. Es werden jeweils die Auswertungen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Dokumentation von UEs in der Studie MONARCH 3

In der Studie MONARCH 3 wurden gemäß Angaben im statistischen Analyseplan (SAP) PTs und Systemorganklassen (SOCs) nicht konsequent nach der vorgegebenen Einteilung durch das Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) dokumentiert, sondern einige PTs zu einer gemeinsamen Betrachtung, sogenannten konsolidierten PTs, zusammenfasst. Diese Zusammenfassung betrifft zum Teil PTs aus unterschiedlichen SOCs. Dies hat auch Auswirkungen auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen UE-Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des

Lymphsystems, Untersuchungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (jeweils SOC, schwere UEs) und den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs). Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben, ob in die dargestellten UE-Auswertungen nach SOC bzw. PT auch konsolidierte PTs eingehen. Auf Basis des Abgleichs mit den Daten im Studienbericht wird jedoch davon ausgegangen, dass auch für die häufigen UEs in Modul 4 A der Studie MONARCH 3 zum Teil konsolidierte PTs dargestellt wurden.

Die UE-Auswertungen inklusive der konsolidierten PTs aus der Studie MONARCH 3 werden trotz von der vorgegebenen Einteilung durch MedDRA abweichenden Dokumentation aufgrund der Präspezifizierung und der deutlichen und zahlreichen Nachteile für die Intervention in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Nachfolgend wird auf einzelne UE-Endpunkte eingegangen, die von der Erhebung konsolidierter PTs betroffen sind.

Endpunkt Neutropenie (schwere UEs)

Gemäß Angaben des pU in Modul 4 A wurde für die Studien MONARCH 3 und MONARCH plus der Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) über eine gemeinsame Betrachtung der Ereignisse Neutropenie (PT) und febrile Neutropenie (PT) operationalisiert. In der Studie MONARCH 3 war die Neutropenie gemäß SAP jedoch entgegen der Definition in Modul 4 A über die beiden PTs Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt als konsolidiertes PT Neutropenie prädefiniert. Dabei wurde das PT Neutrophilenzahl erniedrigt abweichend von der durch MedDRA vorgegebenen Einteilung nicht in der SOC Untersuchungen, sondern in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems über das konsolidierte PT Neutropenie dokumentiert. Diese prädefinierte Operationalisierung wurde auch in der ersten Bewertung zu Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer herangezogen [6]. Für die Studie MONARCH plus war weder eine genaue Operationalisierung der Neutropenie noch eine Auswertung als konsolidiertes PT wie in der Studie MONARCH 3 prädefiniert. Aus den Studienunterlagen ist ersichtlich, dass hier jedoch die Dokumentation anders als in der Studie MONARCH 3 erfolgte: das PT Neutropenie der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurde gar nicht dokumentiert (0 Ereignisse), sondern nur das PT Neutrophilenzahl erniedrigt der SOC Untersuchungen. Das vom pU in Modul 4 A zusätzlich herangezogene PT febrile Neutropenie wurde gemäß Angaben aus den Studienberichten beider Studien nur sehr selten dokumentiert (MONARCH 3: 3 vs. 0 Ereignisse; MONARCH plus: 1 vs. 0 Ereignisse), sodass dieses PT nur unwesentlich zur Gesamtzahl der Patientinnen mit Neutropenien beiträgt.

Insgesamt ist für beide Studien unklar, welche PTs in die Auswertungen der schweren Neutropenien in Modul 4 A des Dossiers eingegangen sind. Für die Studie MONARCH 3 wird jedoch davon ausgegangen, dass es sich um das konsolidierte PT Neutropenie und das PT febrile Neutropenie handelt. In der Studie MONARCH plus wird dagegen davon ausgegangen, dass entgegen der Angaben des pU das PT Neutrophilenzahl erniedrigt und das PT febrile

Neutropenie in die Auswertung eingegangen sind. Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich gemäß Operationalisierung des pU in Modul 4 A ein erheblicher Schaden (siehe Tabelle 18). Es wird nicht davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse bei Vorlage anderer bzw. in beiden Studien gleichen Operationalisierungen für diesen Endpunkt relevant ändern würden. Es werden daher die Auswertungen des pU aus Modul 4 A für die Neutropenie (schwere UEs) – als PT-Sammlung – herangezogen.

Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Untersuchungen (jeweils SOC, schwere UEs)

In der Studie MONARCH 3 wurden auch für weitere PTs der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems konsolidierte PTs definiert, die PTs aus der SOC Untersuchungen enthalten. Dies betrifft bspw. das konsolidierte PT Lymphopenie (gemeinsame Betrachtung der PTs Lymphopenie und Lymphozytenzahl erniedrigt) oder das konsolidierte PT Leukopenie (gemeinsame Betrachtung der PTs Leukopenie und Leukozytenzahl erniedrigt). In der Studie MONARCH plus erfolgte die Dokumentation wie auch für den Endpunkt Neutropenie anders als in der Studie MONARCH 3: bspw. wurde das PT Lymphopenie oder das PT Leukopenie der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems gar nicht dokumentiert, sondern nur das PT Lymphozytenzahl erniedrigt bzw. Leukozytenzahl erniedrigt der SOC Untersuchungen. Somit werden mehrere PTs der beiden SOC wie bspw. Leukopenie/Leukozytenzahl erniedrigt oder Lymphopenie/Lymphozytenzahl erniedrigt in der Studie MONARCH 3 nur in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, in der Studie MONARCH plus dagegen nur in der SOC Untersuchungen dokumentiert. Für die Endpunkte Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Untersuchungen (jeweils SOC, schwere UEs) zeigt sich gemäß Operationalisierung des pU in Modul 4 A jeweils ein erheblicher Schaden (siehe Tabelle 18). Es wird nicht davon ausgegangen, dass sich bei gleicher Dokumentation der UE-Ereignisse in beiden Studien diese Ergebnisse relevant ändern würden. Es werden für die beiden spezifischen UEs SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und SOC Untersuchungen (schwere UEs) daher die Auswertungen des pU in Modul 4 A herangezogen.

Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)

Auch für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen wurden in der Studie MONARCH 3 konsolidierte PTs definiert, die PTs aus der SOC Untersuchungen enthalten, jedoch in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen dokumentiert wurden. Neben der SOC Untersuchungen (schwere UEs) wurde auch die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs) als spezifisches UE ausgewählt.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 15 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol

Studie	Studien-ebene	Endpunkte													
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)	Schmerz (mBPI-SF) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23)	SUES	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT-Sammlung ^d , schwere UEs ^b)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^e	
MONARCH 3	N	N	H ^f	H ^f	– ^g	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	H ^f	N ^h	H ^f	H ^f	H ^f
MONARCH plus	N	N	H ^f	– ^g	H ^f	– ^g	H ^f	– ^g	H ^f	H ^f	H ^f	N ^h	H ^f	H ^f	H ^f

a. gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente
d. gemäß Angaben des pU in Modul 4 A gemeinsame Betrachtung der Ereignisse Neutropenie (PT) und febrile Neutropenie (PT); zu genaueren Beschreibung des Endpunkts siehe Abschnitt I 4.1
e. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) und Augenerkrankungen (SOC, UEs).
f. hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung bzw. unvollständiger Beobachtung bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen
g. Endpunkt nicht erhoben
h. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgender Fließtext).

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; H: hoch; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in beiden Studien als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials in beiden Studien die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar

UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Bei allen weiteren Endpunkten der Studie MONARCH 3 und MONARCH plus wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen jeweils als hoch bewertet.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 16 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol mit Placebo + Anastrozol oder Letrozol bei postmenopausalen Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien sind in I Anhang B dargestellt. Zur Studie MONARCH 3 liegen keine Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppenmerkmal Alter für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (erstmalige Verschlechterung) vor. Für die Studie MONARCH plus liegen keine Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppenmerkmal Alter für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, soziale Funktion (jeweils erstmalige Verschlechterung) und den Endpunkt SUEs vor. Die Ergebnisse zu häufigen UEs finden sich in I Anhang C.

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
MONARCH 3	328	67,1 [59,3; n. b.] 158 (48,2)	165	54,5 [44,8; 62,6] 97 (58,8)	0,75 [0,58; 0,97]; 0,030
MONARCH plus	207	40,0 [40,0; n. b.] 49 (23,7)	99	n. e. [32,8; n. b.] 26 (26,3)	0,89 [0,55; 1,44]; 0,645
Gesamt					0,78 [0,63; 0,98]; 0,034
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung) ^b					
Fatigue					
MONARCH 3	327	3,7 [2,3; 4,0] 220 (67,3)	161	7,4 [4,7; 13,4] 83 (51,6)	1,50 [1,16; 1,93]; 0,001
MONARCH plus	205	1,9 [1,1; 3,7] 138 (67,3)	99	3,7 [1,9; 11,0] 59 (59,6)	1,19 [0,88; 1,61] 0,278
Gesamt					1,36 [1,12; 1,66]; 0,002
Übelkeit und Erbrechen					
MONARCH 3	327	7,4 [4,6; 9,2] 195 (59,6)	161	19,4 [9,2; 32,9] 74 (46,0)	1,51 [1,16; 1,98]; 0,002
MONARCH plus	205	22,6 [7,7; n. b.] 94 (45,9)	99	n. e. [11,4; n. b.] 35 (35,4)	1,25 [0,85; 1,85] 0,280
Gesamt					1,42 [1,14; 1,78]; 0,002
Schmerzen					
MONARCH 3	327	11,1 [7,6; 15,8] 172 (52,6)	161	12,8 [7,5; 19,8] 78 (48,4)	1,08 [0,83; 1,41]; 0,564
MONARCH plus	205	14,9 [6,5; n. b.] 94 (45,9)	99	9,1 [5,6; n. b.] 46 (46,5)	0,94 [0,66; 1,33]; 0,693
Gesamt					1,03 [0,83; 1,27]; 0,817

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Dyspnoe					
MONARCH 3	327	14,8 [11,5; 29,0] 153 (46,8)	161	37,4 [14,3; 54,4] 60 (37,3)	1,25 [0,92; 1,68]; 0,150
MONARCH plus	205	13,9 [7,6; n. b.] 96 (46,8)	99	27,8 [12,9; n. b.] 35 (35,4)	1,31 [0,89; 1,93]; 0,178
Gesamt					1,27 [1,00; 1,61]; 0,048
Schlaflosigkeit					
MONARCH 3	327	9,5 [7,6; 13,3] 170 (52,0)	161	14,9 [9,2; 37,8] 69 (42,9)	1,22 [0,92; 1,61]; 0,162
MONARCH plus	205	7,6 [5,8; 23,4] 106 (51,7)	99	11,1 [7,4; n. b.] 43 (43,4)	1,25 [0,87; 1,78]; 0,233
Gesamt					1,23 [0,99; 1,53]; 0,068
Appetitverlust					
MONARCH 3	327	5,7 [3,8; 9,4] 187 (57,2)	161	30,1 [11,1; 39,4] 64 (39,8)	1,69 [1,27; 2,25]; < 0,001
MONARCH plus	205	5,6 [1,9; 14,9] 113 (55,1)	99	19,7 [10,5; n. b.] 39 (39,4)	1,61 [1,12; 2,31]; 0,015
Gesamt					1,66 [1,33; 2,08]; < 0,001
Verstopfung					
MONARCH 3	327	15,1 [11,5; 25,1] 151 (46,2)	161	13,9 [9,5; 62,7] 69 (42,9)	0,97 [0,73; 1,30]; 0,888
MONARCH plus	205	n. e. [30,9; n. b.] 70 (34,1)	99	n. e. [13,8; n. b.] 31 (31,3)	0,96 [0,63; 1,46]; 0,839
Gesamt					0,97 [0,77; 1,23]; 0,792
Diarrhö					
MONARCH 3	327	2,0 [1,9; 2,1] 240 (73,4)	161	22,1 [13,2; 33,2] 63 (39,1)	3,34 [2,52; 4,42]; < 0,001
MONARCH plus	205	1,0 [0,95; 1,05] 161 (78,5)	99	n. e. 20 (20,2)	7,67 [4,80; 12,27]; < 0,001
Gesamt					4,16 [3,27; 5,29]; < 0,001 ^c

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – erstmalige Verschlechterung) ^b					
Nebenwirkungen der systemischen Therapie					
MONARCH 3	327	4,0 [3,7 5,5] 213 (65,1)	161	13,2 [7,4; n. b.] 67 (41,6)	1,95 [1,48; 2,56]; < 0,001
MONARCH plus				nicht erhoben	
Symptome im Armbereich					
MONARCH 3	327	9,2 [7,2; 11,3] 191 (58,4)	161	9,3 [5,8; 12,9] 84 (52,2)	1,08 [0,84; 1,40]; 0,529
MONARCH plus				nicht erhoben	
Symptome im Brustbereich					
MONARCH 3	327	61,9 [39,1; n. b.] 102 (31,2)	161	47,1 [28,5; n. b.] 44 (27,3)	1,03 [0,72; 1,46]; 0,883
MONARCH plus				nicht erhoben	
Belastung durch Haarausfall					
MONARCH 3			keine geeigneten Daten ^d		
MONARCH plus				nicht erhoben	
stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (mBPI-SF – erstmalige Verschlechterung) ^e					
MONARCH 3				nicht erhoben	
MONARCH plus	205	n. e. [30,5; n. b.] 58 (28,3)	99	n. e. [18,9; n. b.] 32 (32,3)	0,77 [0,50; 1,19]; 0,249
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – erstmalige Verschlechterung) ^f					
MONARCH 3	327	22,2 [13,0; 33,6] 142 (43,4)	161	30,4 [14,9; n. b.] 56 (34,8)	1,17 [0,86; 1,59]; 0,325
MONARCH plus				nicht erhoben	

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung ^g					
globaler Gesundheitsstatus					
MONARCH 3	327	7,6 [6,5; 11,0] 194 (59,3)	161	14,9 [7,9; 31,7] 74 (46,0)	1,32 [1,01; 1,73]; 0,038
MONARCH plus	205	8,5 [3,8; 16,7] 117 (57,1)	99	9,9 [5,8; 17,3] 51 (51,5)	1,04 [0,75; 1,45]; 0,804
Gesamt					1,20 [0,98; 1,48]; 0,082
körperliche Funktion					
MONARCH 3	327	11,4 [9,3; 20,9] 170 (52,0)	161	19,4 [12,0; 43,3] 71 (44,1)	1,23 [0,93; 1,62]; 0,140
MONARCH plus	205	10,3 [5,6; 23,8] 108 (52,7)	99	11,6 [5,6; n. b.] 45 (45,5)	1,12 [0,79; 1,58]; 0,533
Gesamt					1,18 [0,95; 1,47]; 0,127
Rollenfunktion					
MONARCH 3	327	5,6 [4,0; 8,4] 202 (61,8)	161	11,1 [7,4; 16,0] 82 (50,9)	1,26 [0,98; 1,64]; 0,072
MONARCH plus	205	11,5 [3,9; 23,6] 105 (51,2)	99	11,8 [5,5; n. b.] 44 (44,4)	1,13 [0,80; 1,61]; 0,493
Gesamt					1,22 [0,99; 1,50]; 0,065
emotionale Funktion					
MONARCH 3	327	24,8 [14,4; 42,6] 137 (41,9)	161	16,9 [11,1; n. b.] 64 (39,8)	0,97 [0,72; 1,30]; 0,840
MONARCH plus	205	28,0 [14,1; n. b.] 86 (42,0)	99	20,3 [6,6; n. b.] 43 (43,4)	0,80 [0,56; 1,16]; 0,260
Gesamt					0,90 [0,71; 1,13]; 0,370
kognitive Funktion					
MONARCH 3	327	7,4 [5,6; 10,7] 204 (62,4)	161	5,6 [3,7; 9,2] 92 (57,1)	0,93 [0,72; 1,19]; 0,612
MONARCH plus	205	3,7 [3,0; 6,5] 125 (61,0)	99	6,4 [3,3; 17,5] 51 (51,5)	1,19 [0,86; 1,65]; 0,298
Gesamt					1,02 [0,83; 1,24]; 0,885

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
soziale Funktion					
MONARCH 3	327	10,4 [5,8; 13,8] 184 (56,3)	161	12,7 [8,3; 27,6] 76 (47,2)	1,18 [0,90; 1,55]; 0,220
MONARCH plus	205	5,7 [3,7; 10,3] 116 (56,6)	99	11,8 [4,0; n. b.] 46 (46,5)	1,24 [0,88; 1,74]; 0,222
Gesamt					1,20 [0,97; 1,49]; 0,086
EORTC QLQ-BR23 – erstmalige Verschlechterung ^e					
Körperbild					
MONARCH 3	327	9,2 [7,4; 13,0] 158 (48,3)	161	60,8 [16,3; n. b.] 57 (35,4)	1,48 [1,09; 2,01]; 0,010
MONARCH plus				nicht erhoben	
sexuelle Funktion					
MONARCH 3	327	n. e. 74 (22,6)	161	n. e. 22 (13,7)	1,52 [0,94; 2,45]; 0,081
MONARCH plus				nicht erhoben	
sexueller Genuss					
MONARCH 3				keine geeigneten Daten ^d	
MONARCH plus				nicht erhoben	
Zukunftsperspektive					
MONARCH 3	327	n. e. [47,9; n. b.] 108 (33,0)	161	n. e. [31,1; n. b.] 52 (32,3)	0,92 [0,66; 1,28]; 0,672
MONARCH plus				nicht erhoben	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
MONARCH 3	327	0,2 [0,1; 0,2] 323 (98,8)	161	0,9 [0,5; 1,0] 152 (94,4)	–
MONARCH plus	205	0,2 [0,1; 0,2] 204 (99,5)	99	0,8 [0,4; 1,1] 89 (89,9)	–

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
SUEs					
MONARCH 3	327	50,3 [38,4; 65,9] 122 (37,3)	161	n. e. 29 (18,0)	1,95 [1,30; 2,93]; 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 56 (27,3)	99	n. e. 11 (11,1)	2,17 [1,13; 4,14]; 0,016
Gesamt					2,01 [1,42; 2,83]; < 0,001
schwere UEs^h					
MONARCH 3	327	7,9 [4,8; 11,1] 224 (68,5)	161	n. e. [32,5; n. b.] 46 (28,6)	3,13 [2,28; 4,30]; < 0,001
MONARCH plus	205	7,4 [4,8; 11,1] 141 (68,8)	99	n. e. [22,7; n. b.] 29 (29,3)	2,96 [1,99; 4,42]; < 0,001
Gesamt					3,07 [2,39; 3,93]; < 0,001
Abbruch wegen UEsⁱ					
MONARCH 3	327	n. e. [63,0; n. b.] 98 (30,0)	161	n. e. 7 (4,3)	6,06 [2,81; 13,06]; < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 40 (19,5)	99	n. e. 4 (4,0)	3,42 [1,22; 9,58]; 0,013
Gesamt					4,94 [2,67; 9,14]; < 0,001
Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs^{h,j})					
MONARCH 3	327	n. e. [60,6; n. b.] 89 (27,2)	161	n. e. 2 (1,2)	22,86 [5,63; 92,84]; < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 64 (31,2)	99	n. e. 8 (8,1)	4,01 [1,92; 8,37]; < 0,001
Gesamt					5,84 [3,05; 11,21]; < 0,001 ^c
Diarrhö (PT, schwere UEs^h)					
MONARCH 3	327	n. e. 32 (9,8)	161	n. e. 2 (1,2)	7,85 [1,88; 32,78]; < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 9 (4,4)	99	n. e. 1 (1,0)	3,73 [0,47; 29,46]; 0,181
Gesamt					6,17 [1,90; 19,99]; 0,002

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^h)					
MONARCH 3	327	46,3 [32,4; n. e.] 119 (36,4)	161	n. e. 5 (3,1)	12,97 [5,30; 31,74]; < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 27 (13,2)	99	n. e. 3 (3,0)	3,73 [1,13; 12,32]; 0,020
Gesamt					8,29 [4,05; 16,96]; < 0,001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs ^h)					
MONARCH 3	327	n. e. 33 (10,1)	161	n. e. 7 (4,3)	1,91 [0,84; 4,33]; 0,114
MONARCH plus	205	n. e. 12 (5,9)	99	n. e. 1 (1,0)	4,42 [0,57; 34,07]; 0,119
Gesamt					2,15 [1,00; 4,59]; 0,049
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ^h)					
MONARCH 3	327	n. e. 42 (12,8)	161	n. e. 5 (3,1)	3,78 [1,49; 9,57]; 0,003
MONARCH plus	205	n. e. 28 (13,7)	99	n. e. 1 (1,0)	11,93 [1,62; 87,70]; 0,002
Gesamt					4,64 [2,0; 10,77]; < 0,001
Untersuchungen ^k (SOC, schwere UEs ^h)					
MONARCH 3	327	n. e. 47 (14,4)	161	n. e. 8 (5,0)	2,66 [1,25; 5,64]; 0,008
MONARCH plus	205	21,5 [13,7; 27,0] 102 (49,8)	99	n. e. 16 (16,2)	3,40 [2,01; 5,76]; < 0,001
Gesamt					3,13 [2,04; 4,83]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	0,2 [0,2; 0,3] 297 (90,8)	161	4,2 [3,0; 8,9] 104 (64,6)	3,12 [2,48; 3,94]; < 0,001
MONARCH plus	205	0,2 [0,2; 0,3] 176 (85,9)	99	16,2 [5,6; n. b.] 48 (48,5)	3,48 [2,52; 4,81]; < 0,001
Gesamt					3,24 [2,68; 3,91]; < 0,001

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	6,8 [5,7; 8,8] 182 (55,7)	161	43,3 [23,0; n. b.] 54 (33,5)	2,04 [1,50; 2,76]; < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. [29,1; n. b.] 71 (34,6)	99	n. e. 18 (18,2)	1,84 [1,09; 3,08]; 0,019
Gesamt					1,98 [1,53; 2,58]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
MONARCH 3	327	n. e. [65,4; n. b.] 71 (21,7)	161	n. e. 9 (5,6)	3,77 [1,88; 7,55]; < 0,001
MONARCH plus	205	n. e. 27 (13,2)	99	n. e. 4 (4,0)	3,01 [1,05; 8,61]; 0,031
Gesamt					3,52 [1,97; 6,28]; < 0,001
<p>a. <u>Gesamtüberleben</u>: Cox-Modell mit Stratifizierungsvariablen vorangegangene endokrine Therapie, Art der Erkrankung und mit Behandlung als Kovariable; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test (die stratifizierte Analyse war für das Gesamtüberleben präspezifiziert); <u>alle anderen Endpunkte</u>: unstratifiziertes Cox-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; <u>Metaanalyse</u>: Modell mit festem Effekt</p> <p>b. Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>c. eigene Berechnung: Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>d. unklarer Anteil an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf</p> <p>e. Gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“; eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>f. Eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>g. Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>i. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente</p> <p>j. gemäß Angaben des pU in Modul 4 A gemeinsame Betrachtung der Ereignisse Neutropenie (PT) und febrile Neutropenie (PT); zu genaueren Beschreibung des Endpunkts siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>k. darunter maßgeblich in der Studie MONARCH 3: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht (siehe Tabelle 23); in der Studie MONARCH plus: Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Thrombozytenzahl vermindert, Lymphozytenzahl erniedrigt (siehe Tabelle 27)</p>					

Tabelle 16: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Daten der Studien MONARCH 3 und MONARCH plus können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Beleg und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs) maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz hohem Verzerrungspotenzial ggfs. nicht herabgestuft (siehe hierzu nachfolgende Ergebnisbeschreibung). Für Endpunkte, deren Ergebnisse als hoch verzerrt eingestuft wurden und für die nur Ergebnisse basierend auf einer Studie vorliegen, können maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird die präspezifizierte stratifizierte Analyse (vom pU in Modul 4 A als Sensitivitätsanalyse bezeichnet) herangezogen. Die Ergebnisse der vom pU primär herangezogenen unstratifizierten Analyse unterscheiden sich nur minimal ohne Auswirkung auf das Ausmaß und die statistische Signifikanz in der Metaanalyse.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Dabei ist anzumerken, dass der Vorteil von Abemaciclib in der Studie MONARCH 3 erst nach ca. 30 Monaten nach Randomisierung deutlich wird (siehe Abbildung 1). Bis dahin zeigen die Kaplan-Meier-Kurven

beider Behandlungsarme jeweils einen ähnlichen Verlauf. Die Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH plus ist wesentlich kürzer, jedoch deutet sich auch hier ein ähnliches Bild an wie in der Studie MONARCH 3 (siehe Abbildung 39).

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich in beiden Studien bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt (siehe Abbildung 9 und Abbildung 47), liegt für diesen Endpunkt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Der Unterschied ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung

Für die Endpunkte Schmerzen, Schlaflosigkeit und Verstopfung zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (EORTC QLQ-BR23)

Der EORTC QLQ-BR23 wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben.

Nebenwirkungen der systemischen Therapie

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich

Für die Endpunkte Symptome im Armbereich und Symptome im Brustbereich zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Belastung durch Haarausfall

Für den Endpunkt Belastung durch Haarausfall liegen aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerz (mBPI-SF)

Der Endpunkt Schmerz (mBPI-Sf) operationalisiert als stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden wurde nur in der Studie MONARCH plus erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch für beide Endpunkte eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen ≥ 65 Jahre ergibt sich für beide Endpunkte ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen < 65 Jahre ergibt sich für beide Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist daher für Frauen < 65 Jahre für diese Endpunkte nicht belegt.

EORTC QLQ-BR23

Der EORTC QLQ-BR23 wurde nur in der Studie MONARCH 3 erhoben.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive

Für die Endpunkte sexuelle Funktion und Zukunftsperspektive zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Sexueller Genuss

Für den Endpunkt sexueller Genuss liegen aufgrund des unklaren Anteils an Patientinnen mit fehlenden Werten zu Studienbeginn und im Studienverlauf keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder

Letrozol. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Frauen ≥ 65 Jahre ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Frauen < 65 Jahre ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Frauen < 65 Jahre nicht belegt.

Schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Spezifische UEs

Neutropenie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Neutropenie und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Aufgrund der Größe der Effekte, die sich insbesondere in der Studie MONARCH 3 bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf und fast ausschließlich im Interventionsarm zeigen (siehe Abbildung 26, Abbildung 28, Abbildung 58 und Abbildung 60), liegt für diese Endpunkte trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit vor. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Beleg für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Untersuchungen (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Augenerkrankungen (jeweils UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Untersuchungen (jeweils schwere UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Augenerkrankungen (jeweils UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Für die Studie MONARCH 3 waren für das Merkmal Art der Erkrankung die Kategorien viszerale Metastasen vs. nur Knochenmetastasen vs. andere, für die Studie MONARCH plus die Kategorien viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen präspezifiziert. Für die Studie MONARCH plus liegen keine Angaben zur Subgruppe mit 3 Ausprägungen (wie in der Studie MONARCH 3) vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus, erstmalige Verschlechterung ^c						
Alter						
MONARCH 3						
< 65 Jahre	179	9,2 [5,69; 12,46] 107 (59,8)	89	14,9 [5,16; 31,73] 43 (48,3)	1,09 [0,77; 1,56]	0,619
≥ 65 Jahre	148	7,4 [5,56; 12,89] 87 (58,8)	72	24,0 [9,24; n. b.] 31 (43,1)	1,67 [1,11; 2,51]	0,013
MONARCH plus						
< 65 Jahre	156	11,3 [5,59; 24,00] 86 (55,1)	83	9,7 [2,99; 16,83] 42 (50,6)	0,92 [0,63; 1,33]	0,640
≥ 65 Jahre	49	1,9 [1,84; 9,37] 31 (63,3)	16	17,3 [0,95; n. b.] 9 (56,3)	1,69 [0,78; 3,65]	0,173
Gesamt					Interaktion:	0,025
< 65 Jahre					1,00 [0,78; 1,30]	0,974
≥ 65 Jahre					1,67 [1,16; 2,40]	0,005
EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion, erstmalige Verschlechterung ^c						
Alter						
MONARCH 3						
< 65 Jahre	179	14,8 [9,90; 29,49] 94 (52,5)	89	9,3 [5,56; 27,58] 46 (51,7)	0,82 [0,58; 1,17]	0,276
≥ 65 Jahre	148	5,6 [3,72; 10,16] 90 (60,8)	72	24,9 [9,24; n. b.] 30 (41,7)	1,87 [1,24; 2,83]	0,002
MONARCH plus						
< 65 Jahre	156	6,5 [2,83; 12,23] 88 (56,4)	83	11,1 [1,91; n. b.] 40 (48,2)	1,09 [0,75; 1,58]	0,668
≥ 65 Jahre	49	3,7 [1,41; 11,15] 28 (57,1)	16	n. e. [7,36; n. b.] 6 (37,5)	2,36 [0,96; 5,82]	0,054
Gesamt					Interaktion:	0,002
< 65 Jahre					0,94 [0,73; 1,22]	0,634
≥ 65 Jahre					1,95 [1,34; 2,84]	< 0,001

Tabelle 17: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol		Placebo + Anastrozol oder Letrozol		Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Nebenwirkungen						
SUEs						
Alter						
MONARCH 3						
< 65 Jahre	179	65,9 [46,45; n. b.] 49 (27,4)	89	n. e. [36,56; n. b.] 16 (18,0)	1,15 [0,65; 2,04]	0,622
≥ 65 Jahre	148	27,2 [14,27; 48,33] 73 (49,3)	72	n. e. 13 (18,1)	3,17 [1,76; 5,73]	< 0,001
MONARCH plus						
< 65 Jahre	156	n. e. 34 (21,8)	83	n. e. 7 (8,4)	1,92 [0,85; 4,36]	0,112
≥ 65 Jahre	49	20,4 [7,63; n. b.] 22 (44,9)	16	n. e. [17,06; n. b.] 4 (25,0)	2,70 [0,93; 7,88]	0,058
Gesamt					Interaktion:	0,023
< 65 Jahre					1,36 [0,85; 2,17]	0,196
≥ 65 Jahre					3,06 [1,82; 5,12]	< 0,001
a. HR: unstratifiziertes Cox-Modell; Metaanalyse: Modell mit festem Effekt						
b. p-Wert: Log-Rank-Test; Interaktions-p-Wert aus Metaanalyse (Cochran`s Q-Test auf Heterogenität)						
c. Eine Abnahme um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).						
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio;						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen mit						
(mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-						
Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und soziale Funktion liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib +

Anastrozol oder Letrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Es ergibt sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Es ergibt sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein höherer oder geringerer Schaden ist daher für Patientinnen < 65 Jahre nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für Endpunkte zur Symptomatik und für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik und für den Endpunkt Abbruch wegen UEs geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Endpunkte zur Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)

Für die Endpunkte zur Symptomatik erhoben mit den Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-B23 liegen keine Informationen vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer begründen. Diese Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Endpunkt Abbruch wegen UEs

Für die Studie MONARCH 3 liegen keine Informationen zum Schweregrad nach CTCAE bzw. zum Anteil von SUEs innerhalb der Abbrüche mindestens 1 Therapiekomponente wegen UEs vor. In der Studie MONARCH plus lag der Anteil an SUEs im Interventionsarm bei 25 % (10 von 40 Ereignissen) und im Vergleichsarm bei 100 % (4 von 4 Ereignissen). Auch hier fehlen Informationen zum Schweregrad nach CTCAE. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs insgesamt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Aufgrund der fehlenden Informationen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen zutreffend ist.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	40,0–67,1 vs. n. e. –54,5 ^c HR: 0,78 [0,63; 0,98] p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	1,9–3,7 vs. 3,7–7,4 ^c HR: 1,36 [1,12; 1,66] HR: 0,74 [0,60; 0,89] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Übelkeit und Erbrechen	7,4–22,6 vs. n. e. –19,4 ^c HR: 1,42 [1,14; 1,78] HR: 0,70 [0,56; 0,87] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen	11,1–14,9 vs. 9,1–12,8 ^c HR: 1,03 [0,83; 1,27]; p = 0,817	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	13,9–14,8 vs. 27,8–37,4 ^c HR: 1,27 [1,002; 1,61] HR: 0,79 [0,62; 0,998] ^d p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schlaflosigkeit	7,6–9,5 vs. 11,1–14,9 ^c HR: 1,23 [0,99; 1,53] p = 0,068	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Appetitverlust	5,6–5,7 vs. 19,7–30,1 ^c HR: 1,66 [1,33; 2,08] HR: 0,60 [0,48; 0,75] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Verstopfung	n. e.–15,1 vs. n. e.–13,9 ^c HR: 0,97 [0,77; 1,23] p = 0,792	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	1,0–2,0 vs. n. e.–22,1 ^c HR: 4,16 [3,27; 5,29] HR: 0,24 [0,19; 0,30] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23 – erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) ^f		
Nebenwirkungen der systemischen Therapie	4,0 vs. 13,2 HR: 1,95 [1,48; 2,56] HR: 0,51 [0,39; 0,68] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptome im Armbereich	9,2 vs. 9,3 HR: 1,08 [0,84; 1,40] p = 0,529	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptome im Brustbereich	61,9 vs. 47,1 HR: 1,03 [0,72; 1,46] p = 0,883	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Belastung durch Haarausfall	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerz (mBPI-SF) – erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte		
stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden ^g	n. e. vs. n. e. HR: 0,77 [0,50; 1,19] p = 0,249	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – erstmalige Verschlechterung um ≥ 15)		
EQ-5D VAS ^f	22,2 vs. 30,4 HR: 1,17 [0,86; 1,59] p = 0,325	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
globaler Gesundheitsstatus		
Alter		
< 65 Jahre	9,2–11,3 vs. 9,7–14,9 ^c HR: 1,00 [0,78; 1,30] p = 0,974	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	1,9–7,4 vs. 17,3–24,0 ^c HR: 1,67 [1,16; 2,40] HR: 0,60 [0,42; 0,86] ^d p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq \text{KI}_0 < 0,90$ geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
körperliche Funktion	10,3–11,4 vs. 11,6–19,4 ^c HR: 1,18 [0,95; 1,47] p = 0,127	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	5,6–11,5 vs. 11,1–11,8 ^c HR: 1,22 [0,99; 1,50] p = 0,065	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	24,8–28,0 vs. 16,9–20,3 ^c HR: 0,90 [0,71; 1,13] p = 0,370	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	3,7–7,4 vs. 5,6–6,4 ^c HR: 1,02 [0,83; 1,24] p = 0,885	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
soziale Funktion		
Alter		
< 65 Jahre	6,5–14,8 vs. 9,3–11,1 ^c HR: 0,94 [0,73; 1,22] p = 0,634	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	3,7–5,6 vs. n. e.–24,9 ^c HR: 1,95 [1,337; 2,84] HR: 0,51 [0,35; 0,748] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % geringerer Nutzen, Ausmaß: erheblich
EORTC QLQ-BR23 – erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^f		
Körperbild	9,2 vs. 60,8 HR: 1,48 [1,09; 2,01] HR: 0,68 [0,50; 0,92] ^d p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen, Ausmaß: gering
sexuelle Funktion	n. e. vs. n. e. HR: 1,52 [0,94; 2,45] p = 0,081	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
sexueller Genuss	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	n. e. vs. n. e. HR: 0,92 [0,66; 1,28] p = 0,672	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs		
Alter		
< 65 Jahre	n. e.–65,9 vs. n. e.–n. e. ^c HR: 1,36 [0,85; 2,17] p = 0,196	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	20,4–27,2 vs. n. e.–n. e. ^c HR: 3,06 [1,82; 5,12] HR: 0,33 [0,20; 0,55] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehrsseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere UEs	7,4–7,9 vs. n. e.–n. e. ^c HR: 3,07 [2,39; 3,93] HR: 0,33 [0,25; 0,42] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	n. e.–n. e. vs. n. e.–n. e. HR: 4,94 [2,67; 9,14] HR: 0,20 [0,11; 0,37] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (schwere UEs)	n. e.–n. e. vs. n. e.–n. e. HR: 5,84 [3,05; 11,21] HR: 0,17 [0,09; 0,33] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Diarrhö (schwere UEs)	n. e.–n. e. vs. n. e.–n. e. HR: 6,17 [1,90; 19,99] HR: 0,16 [0,05; 0,53] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	n. e.–46,3 vs. n. e.–n. e. ^c HR: 8,29 [4,05; 16,96] HR: 0,12 [0,06; 0,25] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs)	n. e.–n. e. vs. n. e.–n. e. HR: 2,15 [1,004; 4,59] HR: 0,47 [0,22; 0,996] ^d P = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (schwere UEs)	n. e.–n. e. vs. n. e.–n. e. HR: 4,64 [2,0; 10,77] HR: 0,22 [0,09; 0,5] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Untersuchungen (schwere UEs)	n. e.–21,5 vs. n. e.–n. e. ^c HR: 3,13 [2,04; 4,83] HR: 0,32 [0,21; 0,49] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	0,2–0,2 vs. 4,2–16,2 ^c HR: 3,24 [2,68; 3,91] HR: 0,31 [0,26; 0,37] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	n. e.–6,8 vs. n. e.–43,3 ^c HR: 1,98 [1,53; 2,58] HR: 0,51 [0,39; 0,65] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (UEs)	n. e.–n. e. vs. n. e.–n. e. HR: 3,52 [1,97; 6,28] HR: 0,28 [0,16; 0,51] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. minimale und maximale Quantile der Zeit bis zum Ereignis pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. nur in Studie MONARCH 3 erhoben</p> <p>g. nur in Studie MONARCH plus erhoben</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n. e.: nicht erreicht; QLQ-BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue, Übelkeit und Erbrechen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering ▪ Appetitverlust: Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Diarrhö: Beleg für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Nebenwirkungen der systemischen Therapie: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ globaler Gesundheitsstatus, soziale Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Hinweis auf einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich (globaler Gesundheitsstatus) bis erheblich (soziale Funktion) ▪ Körperbild: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: gering
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 65 Jahre): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich, darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Neutropenie, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ weitere spezifische UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering oder erheblich (darunter Diarrhö, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Untersuchungen [jeweils schwere UEs] – Ausmaß: erheblich; Infektionen und parasitäre Erkrankungen [schwere UEs] – Ausmaß: gering)

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ spezifische UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (darunter Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Augenerkrankungen [jeweils UEs])
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau steht ein positiver Effekt beim Gesamtüberleben einer Vielzahl von negativen Effekten in den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber. Dabei liegen nur für das Gesamtüberleben Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Alle negativen Effekte beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen. Als Nachteile zeigen sich in der Kategorie Morbidität je nach Symptom ein Beleg, ein Anhaltspunkt und Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal beträchtlichem Ausmaß. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vom Ausmaß gering, sowie 2 Hinweise auf einen geringeren Nutzen mit maximal erheblichem Ausmaß bei Frauen ≥ 65 Jahre. Bestimmend für die Ableitung des Schadens sind aufgrund der Größe und Aussagesicherheit die Effekte in den schweren UEs. Diese zeigen sich sowohl in der Gesamtrate der schweren UEs als auch in zahlreichen spezifischen schweren UEs. Bei diesen handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, hier insbesondere um schwere Neutropenien (Beleg für einen höheren Schaden von erheblichem Ausmaß). Darüber hinaus zeigt sich der höhere Schaden unter anderem auch bei schweren Diarrhöen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Infektionen und parasitären Erkrankungen (Hinweise auf einen höheren Schaden mit maximal erheblichem Ausmaß). Hinzu kommt, dass sich der höhere Schaden auch bei den Gesamtraten der SUEs (hier eingeschränkt auf Frauen ≥ 65 Jahre) und den Abbrüchen wegen UEs zeigt.

Zusammenfassend ergibt sich unter Abwägung des positiven Effekts geringen Ausmaßes mit der Vielzahl von negativen Effekten bei maximal erheblichem Ausmaß für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben, kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol im Vergleich zu Anastrozol oder Letrozol, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium; für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>c. Die zweckmäßige Vergleichstherapie hat sich infolge einer Neubewertung der vorhandenen Evidenz gegenüber der Vorbewertung geändert und umfasst zusätzlich Kombinationstherapien eines NSAI oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren.</p> <p>CDK: cyclinabhängige Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Eli Lilly. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting; study I3Y-MC-JPBM; clinical study report (data cutoff date: 31 January 2017) [unveröffentlicht]. 2017.
3. Eli Lilly. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer with No Prior Systemic Therapy in this Disease Setting; study I3Y-MC-JPBM; clinical study report (Data cutoff date: 02 July 2021) [unveröffentlicht]. 2021.
4. Eli Lilly. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors (Anastrozole or Letrozole) Plus LY2835219, a CDK4/6 Inhibitor, or Placebo in Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer With No Prior Systemic Therapy in This Disease Setting [online]. [Zugriff: 25.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001502-18.
5. Eli Lilly. A Study of Nonsteroidal Aromatase Inhibitors Plus Abemaciclib (LY2835219) in Postmenopausal Women With Breast Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 25.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246621>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 06.02.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-72_Abemaciclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer): Addendum zum Auftrag A18-72 [online]. 2019 [Zugriff: 02.05.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-24_Abemaciclib_Addendum-zum-Auftrag-A18-72_V1-0.pdf.

8. Goetz MP, Toi M, Campone M et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(32): 3638-3646.
<https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155>.
9. Eli Lilly. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer; study I3Y-CR-JPBQ; clinical study report (data cutoff date: 29 March 2019) [unveröffentlicht]. 2019.
10. Eli Lilly. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study to Compare NSAI (Anastrozole or Letrozole) plus Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, or plus Placebo, and to Compare Fulvestrant plus Abemaciclib or plus Placebo in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Locoregionally Recurrent or Metastatic Breast Cancer; study I3Y-CR-JPBQ; clinical study report addendum (data cutoff date: 18 May 2020, final analysis) [unveröffentlicht]. 2021.
11. Eli Lilly. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 25.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-153_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Zhang QY, Sun T, Yin YM et al. MONARCH plus: abemaciclib plus endocrine therapy in women with HR+/HER2- advanced breast cancer: the multinational randomized phase III study. *Ther Adv Med Oncol* 2020; 12: 1758835920963925.
<https://dx.doi.org/10.1177/1758835920963925>.
14. Lilly. Verzenios 50/100/150 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 16.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Pflieger. Anablock 1 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 16.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Novartis Pharma. Femara 2,5 mg [online]. 2022 [Zugriff: 16.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

17. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.4 [online]. 2021 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.4/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.4.pdf.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Mammakarzinom der Frau: Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2018 [Zugriff: 21.02.2023]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau/@@guideline/html/index.html>.
19. Jiang Z, Li J, Chen J et al. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Breast Cancer Guidelines 2022. *Transl Breast Cancer Res* 2022; 3: 13.
20. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/767/#dossier>.
21. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 25.02.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/410/#dossier>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Abemaciclib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
breast AND (abemaciclib OR LY-2835219)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
breast* AND (abemaciclib* OR LY-2835219 OR (LY 2835219) OR LY2835219)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
breast AND (abemaciclib OR LY-2835219 OR LY 2835219 OR LY2835219)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Studie MONARCH 3

I Anhang B.1.1 Mortalität

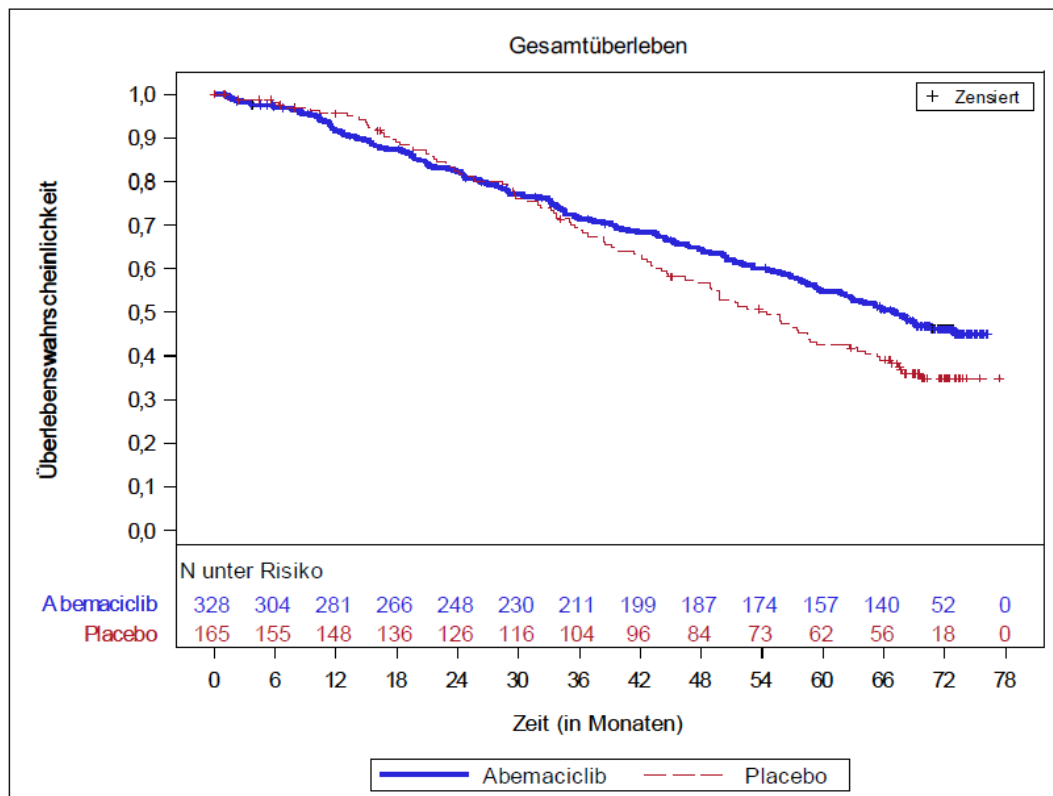


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

I Anhang B.1.2 Morbidität

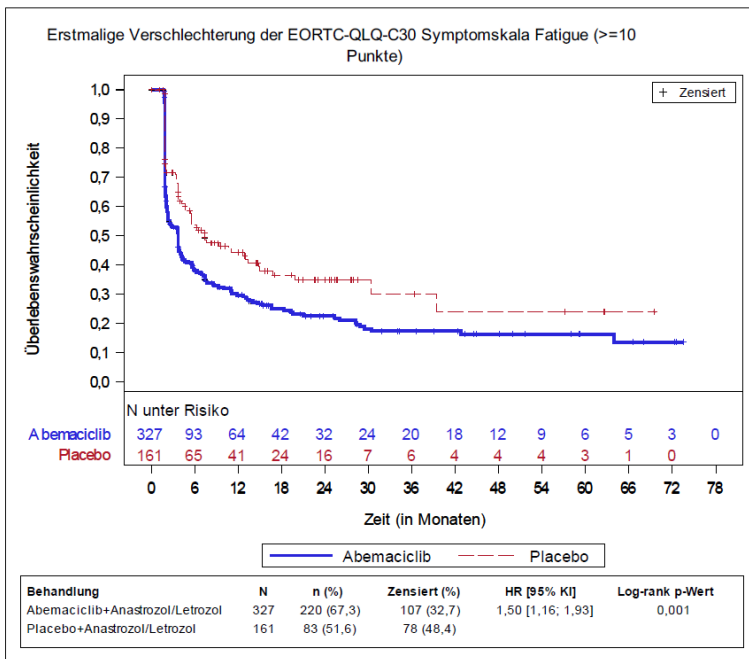


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

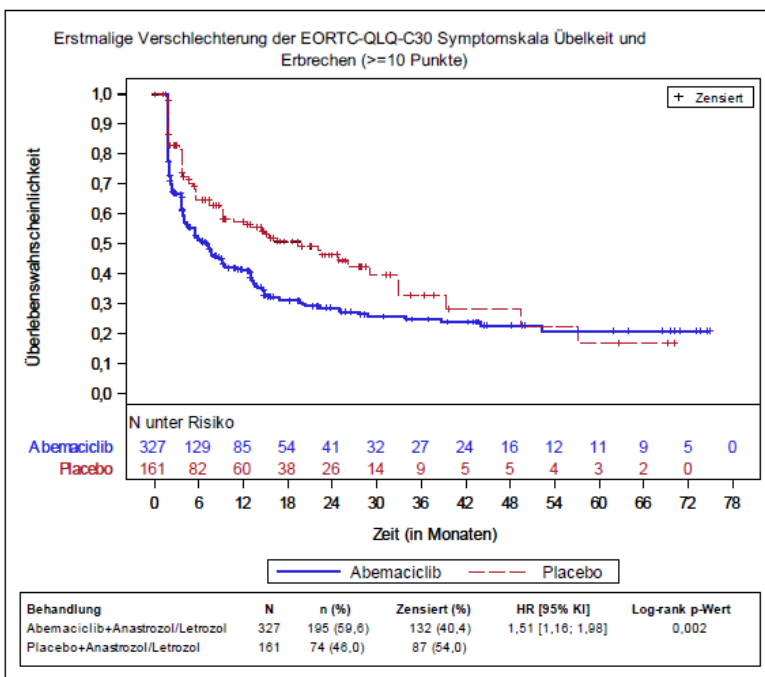


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

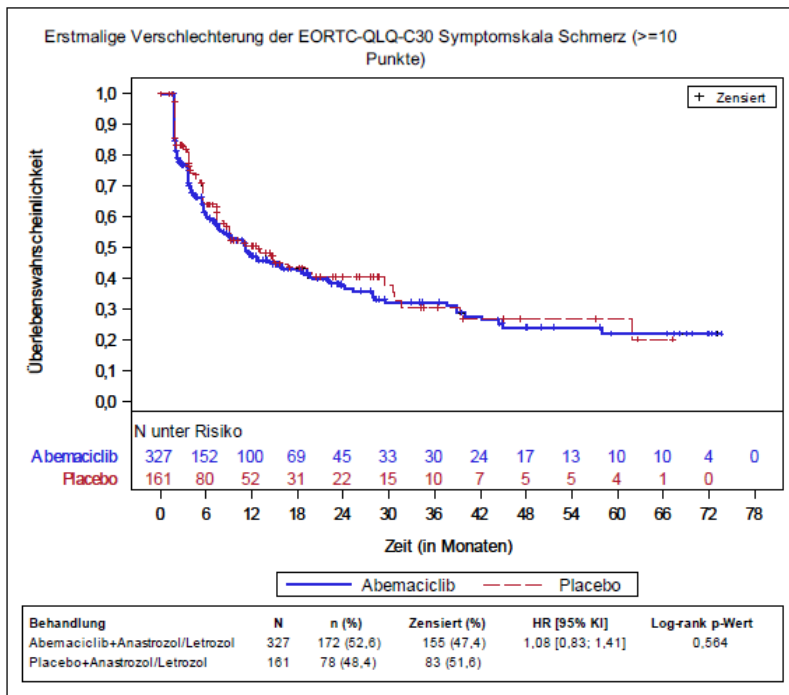


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

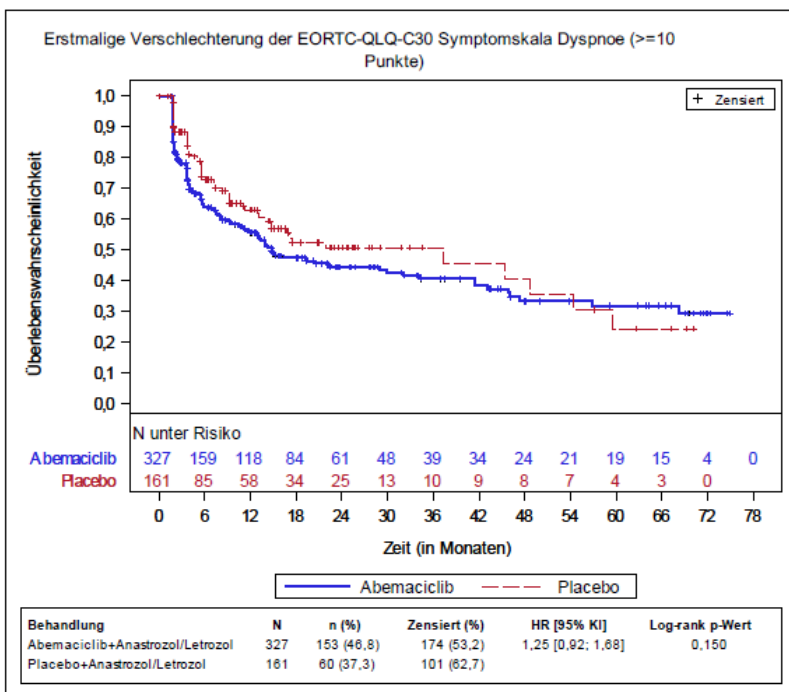


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

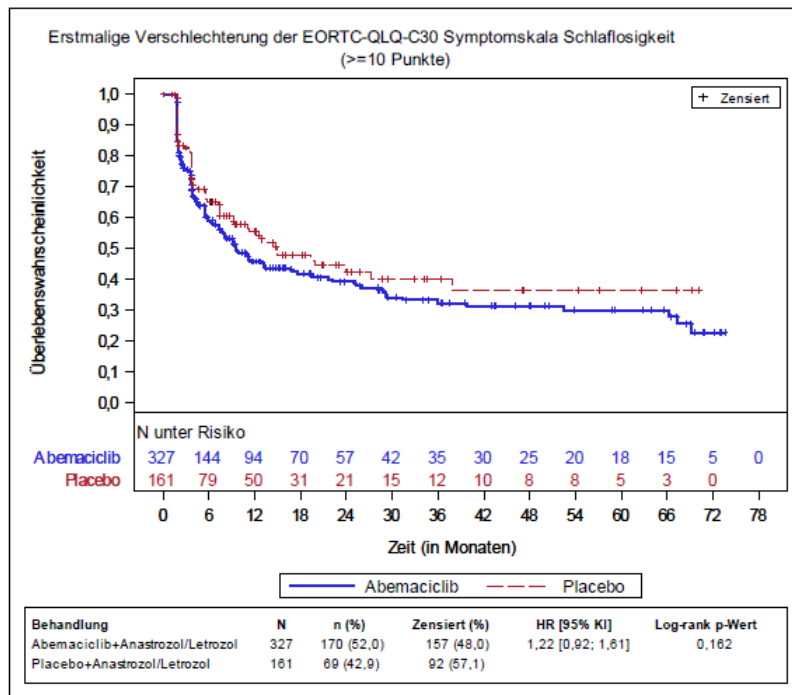


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

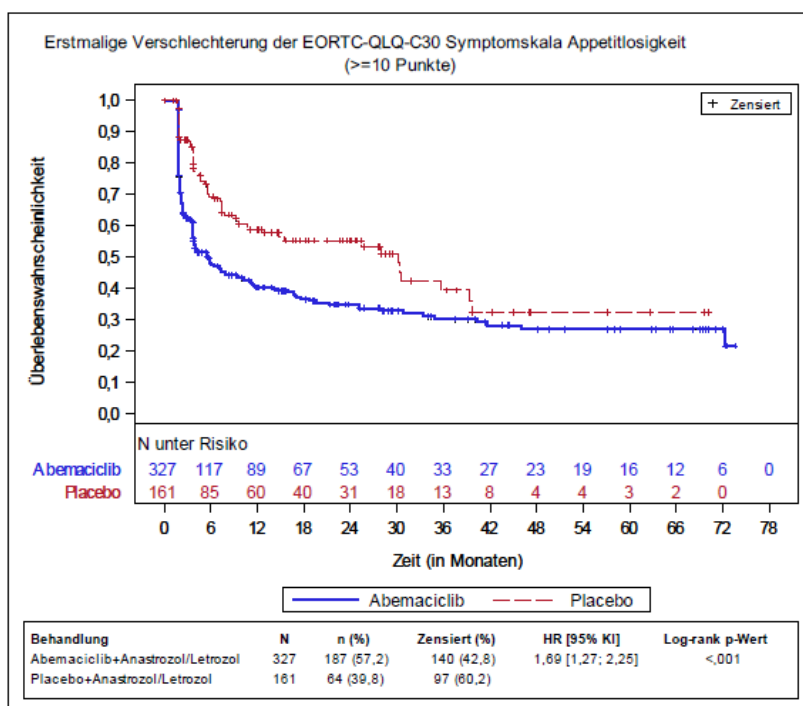


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

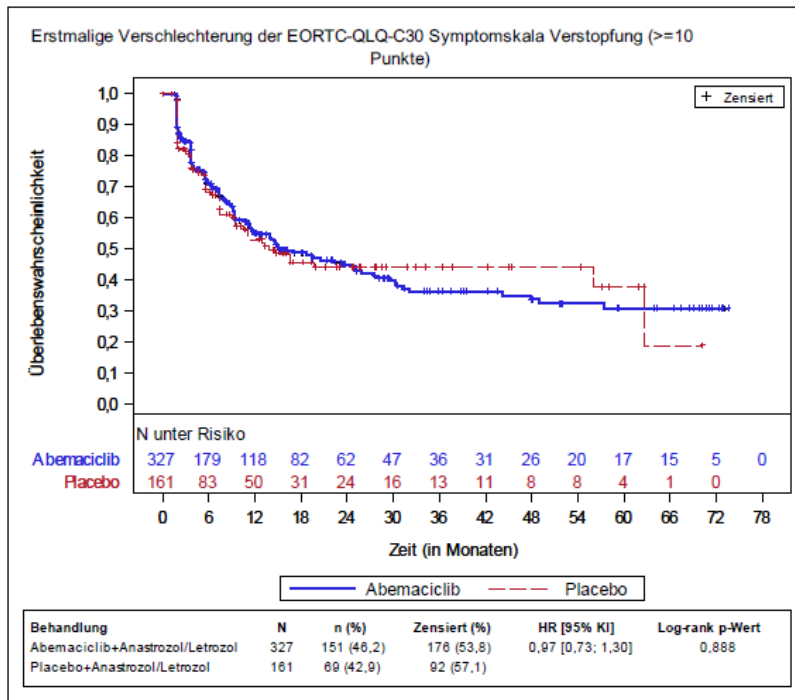


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

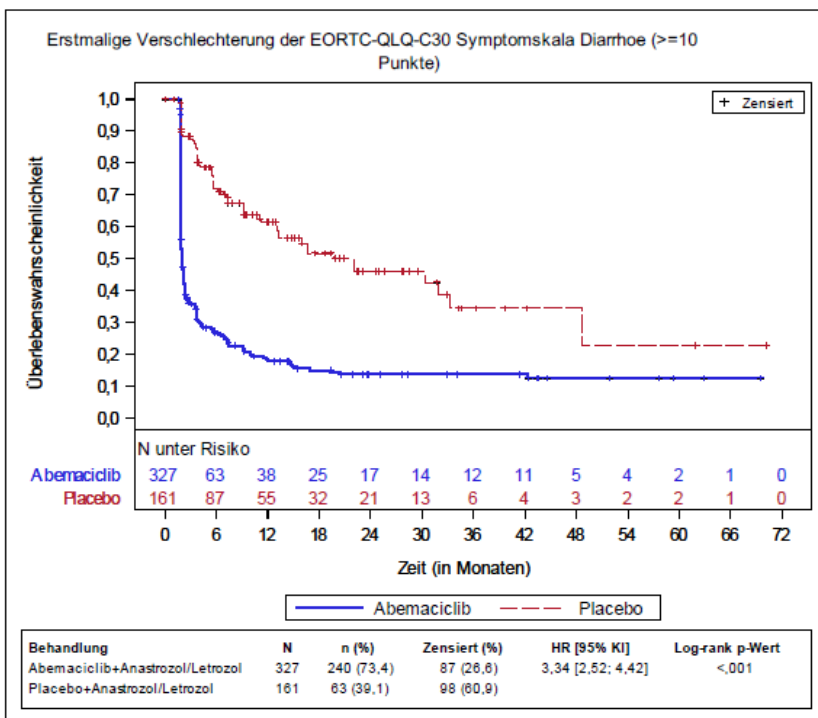


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

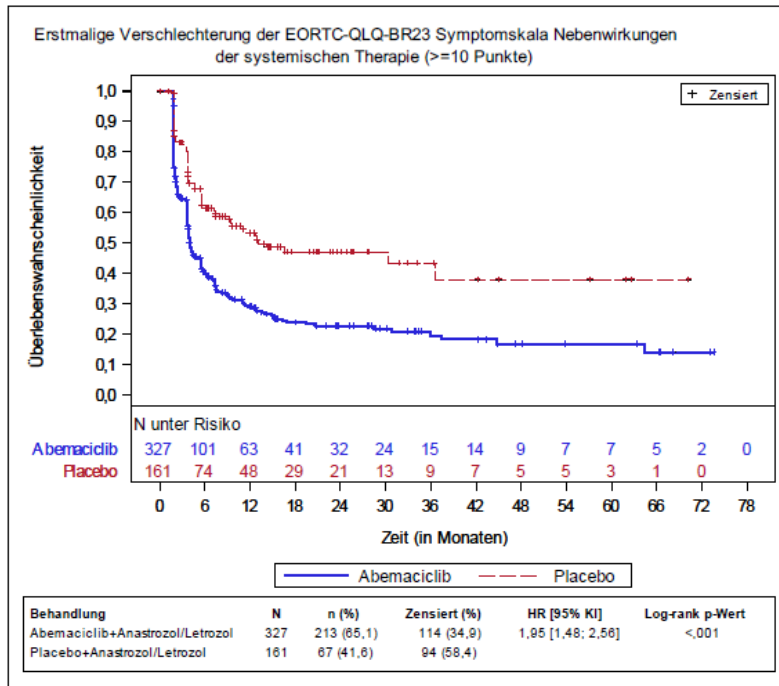


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

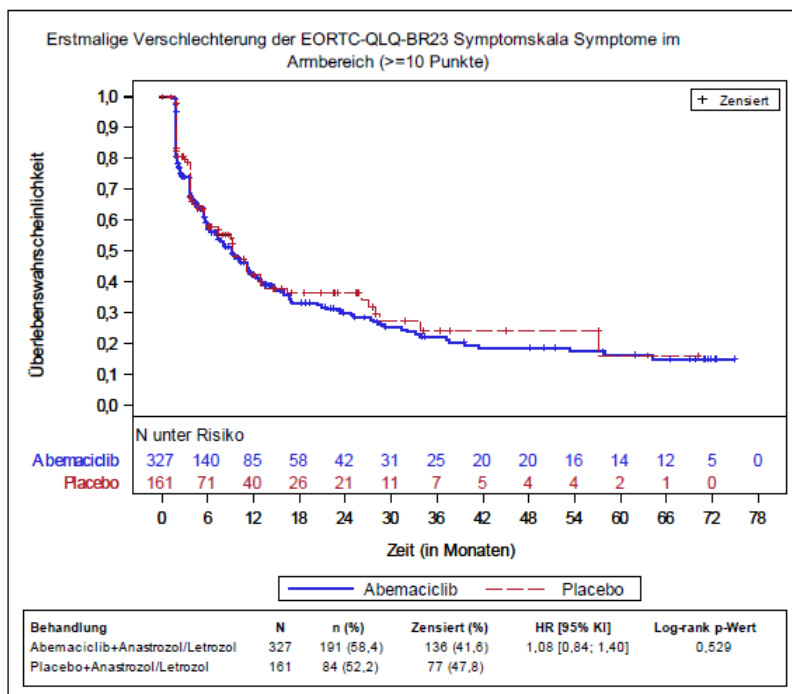


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Armereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

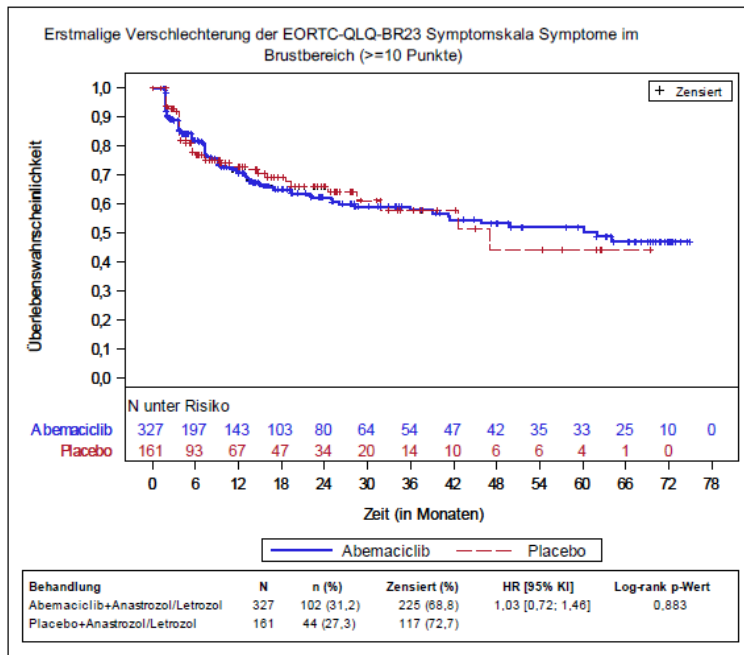


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Symptome im Brustbereich (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

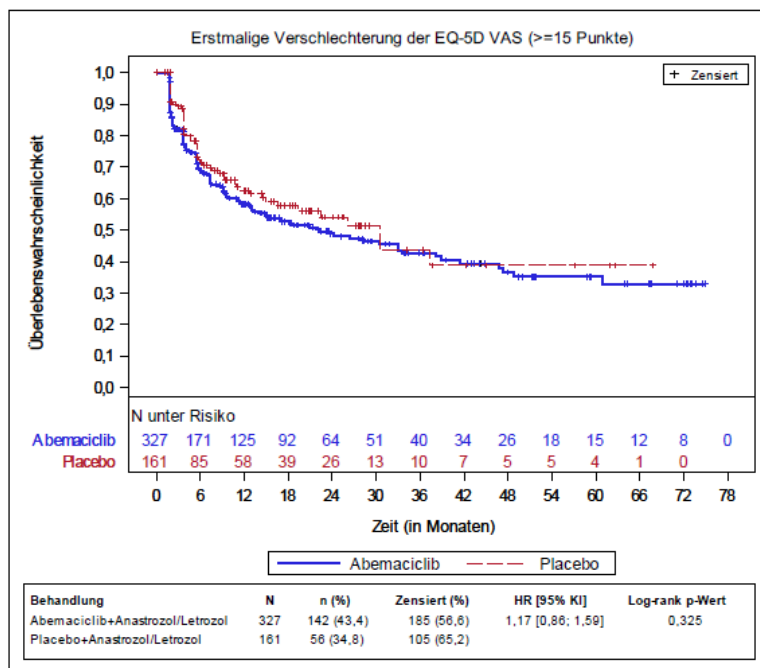


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, erstmalige Verschlechterung um ≥ 15 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

I Anhang B.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

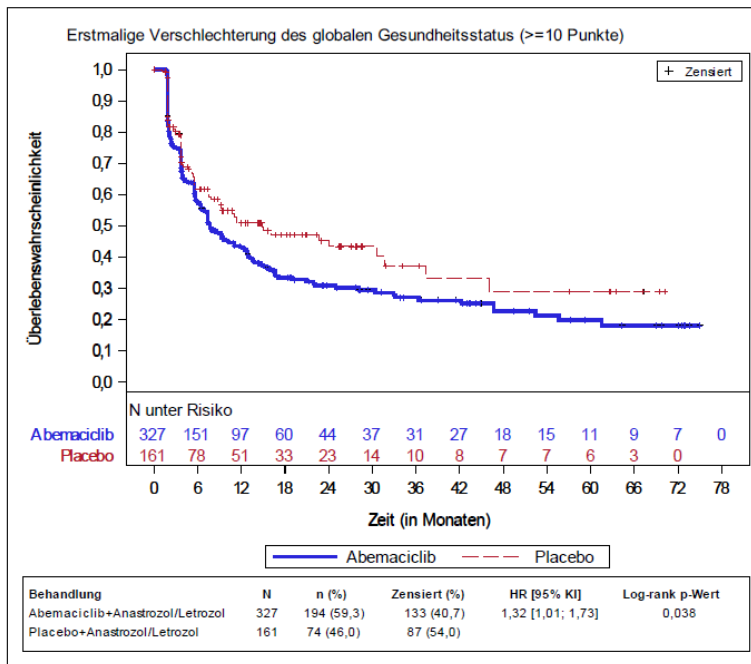


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

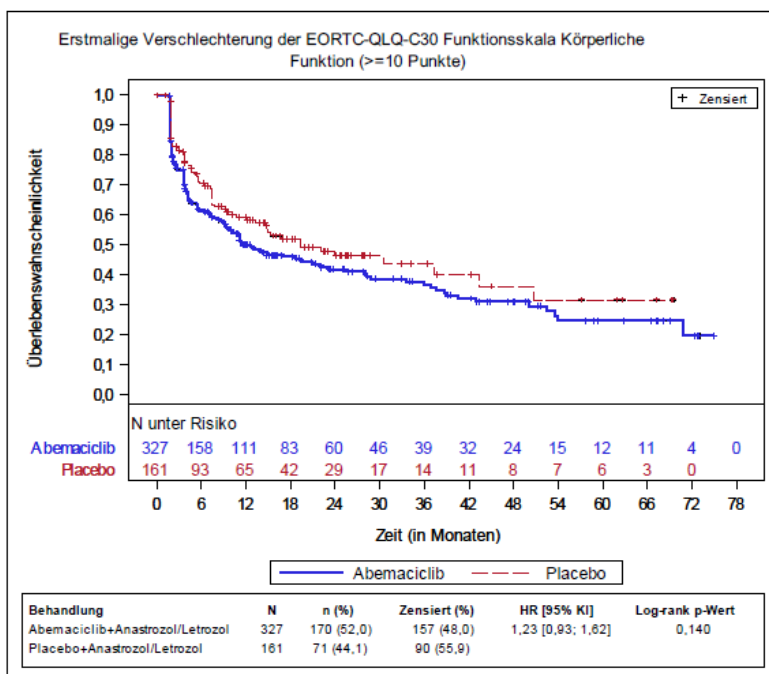


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

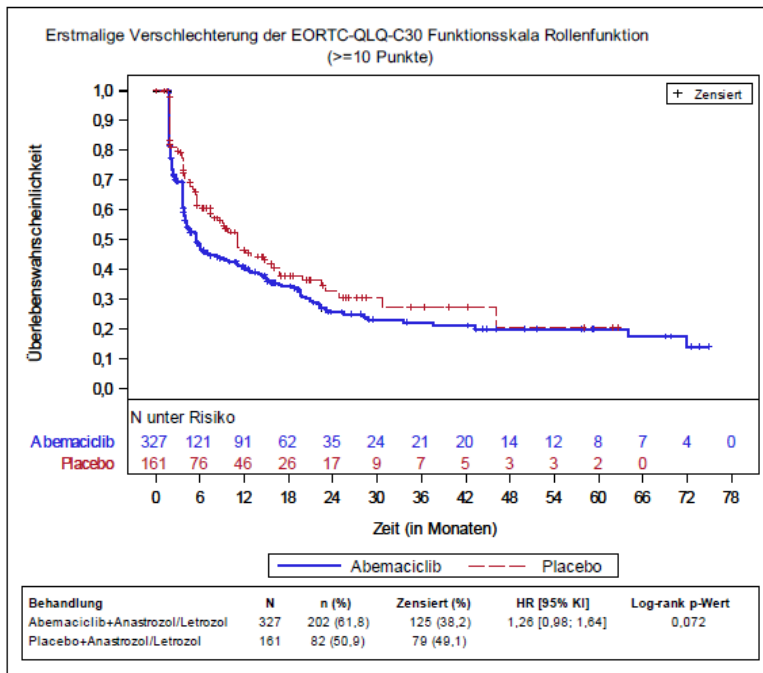


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

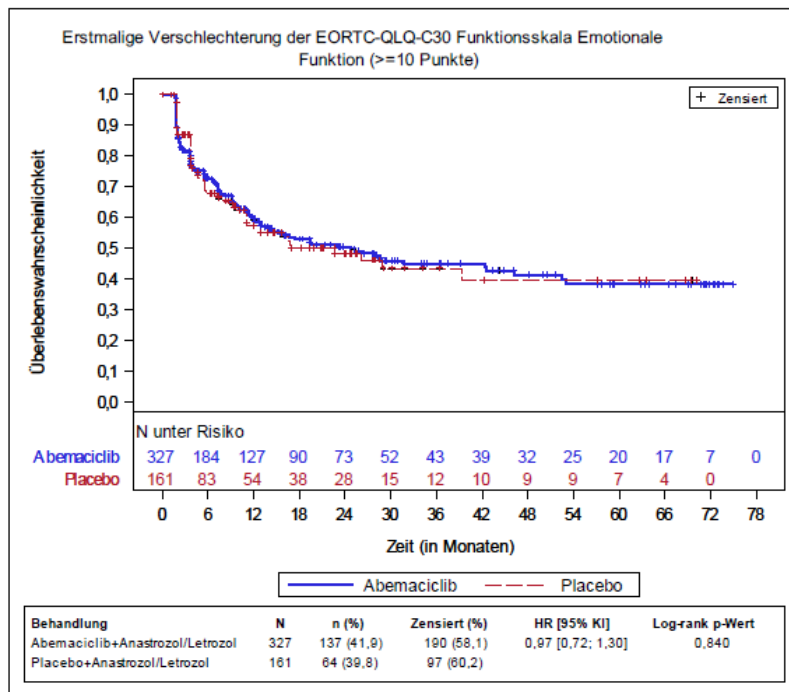


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

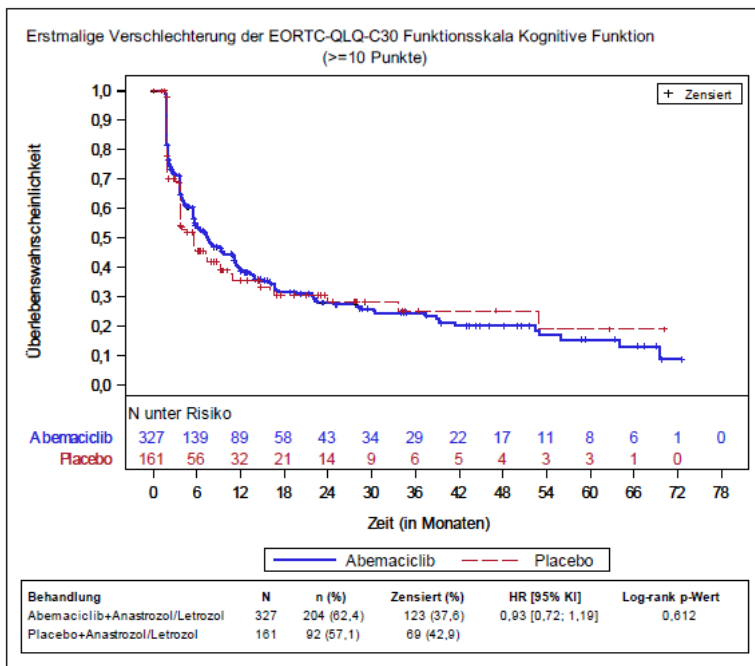


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

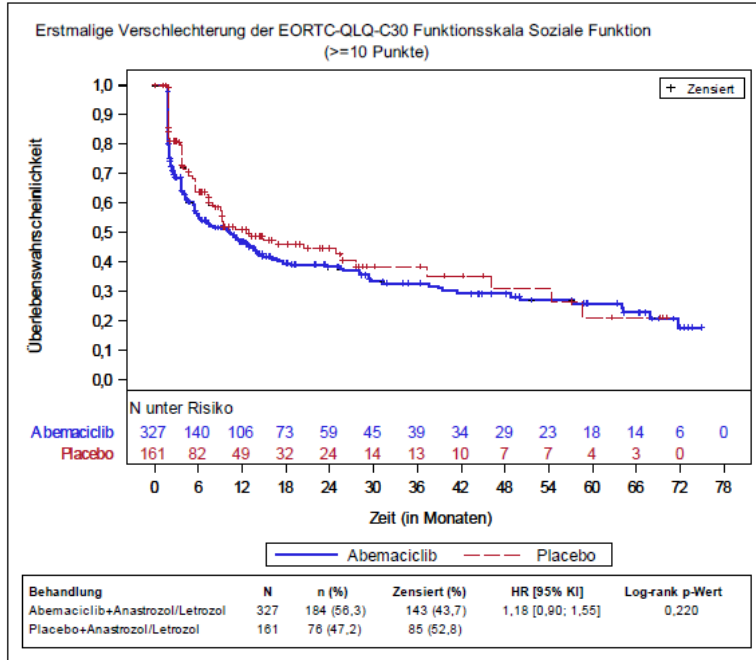


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

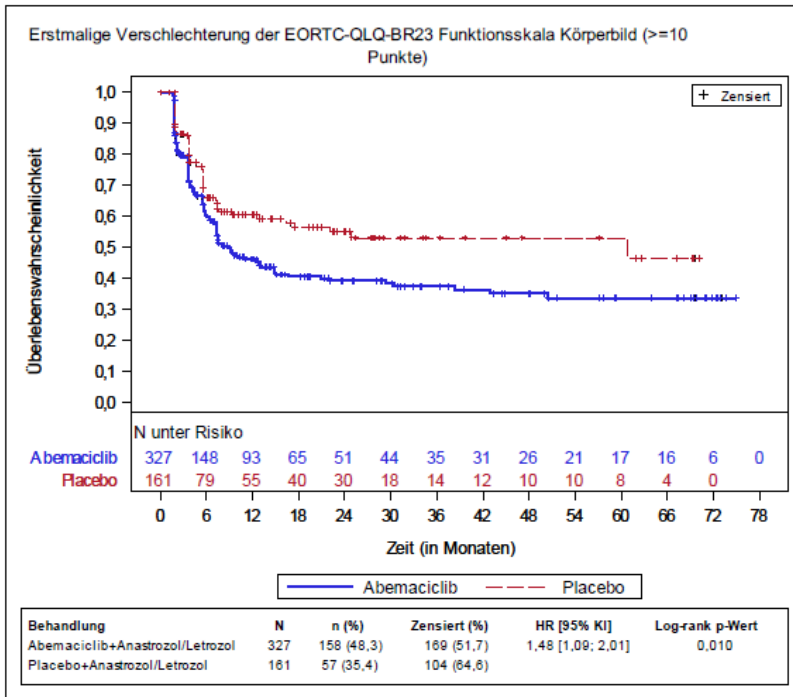


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

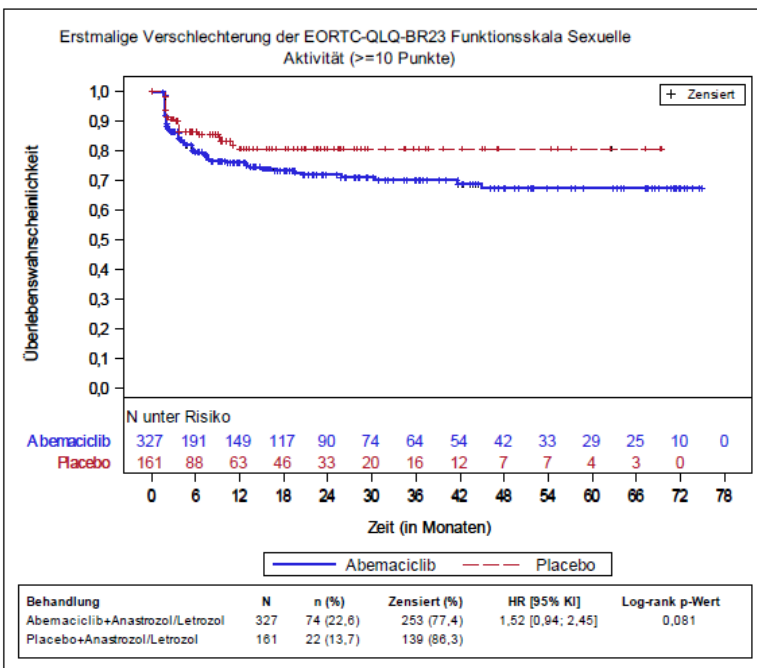


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt sexuelle Funktion (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

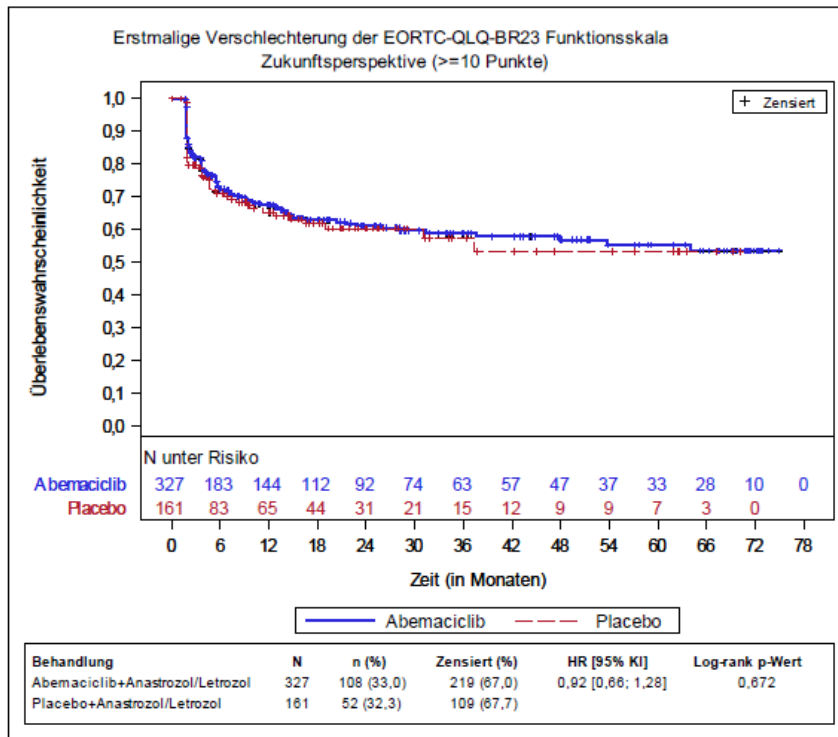


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

I Anhang B.1.4 Nebenwirkungen

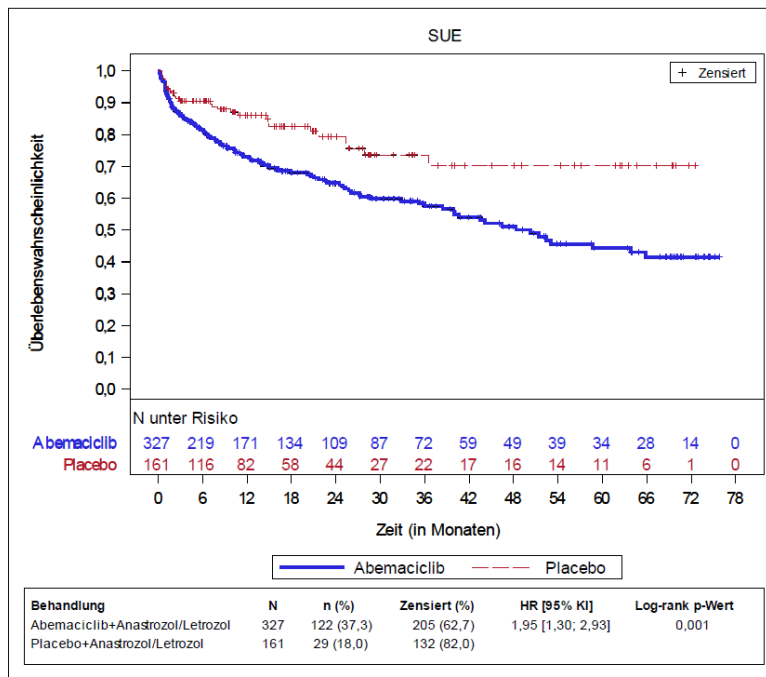


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

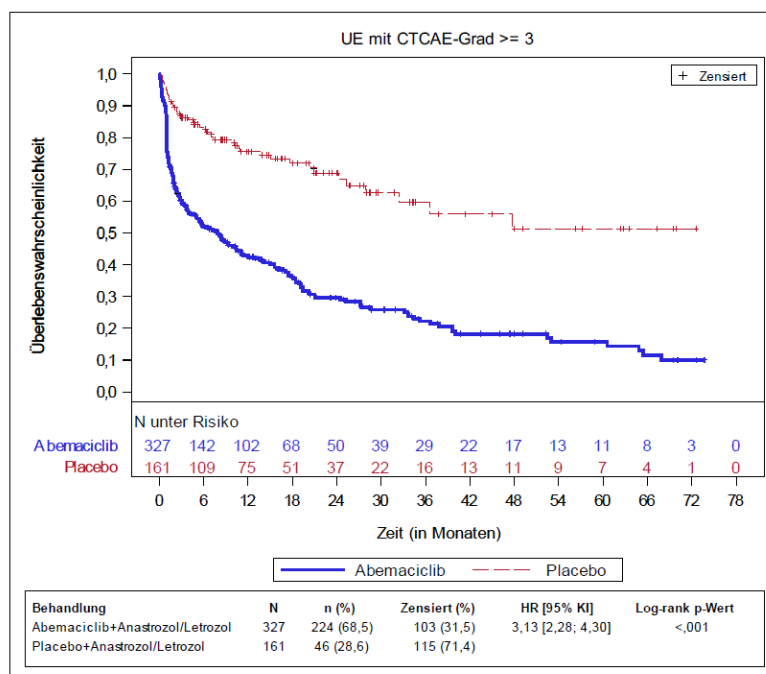


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

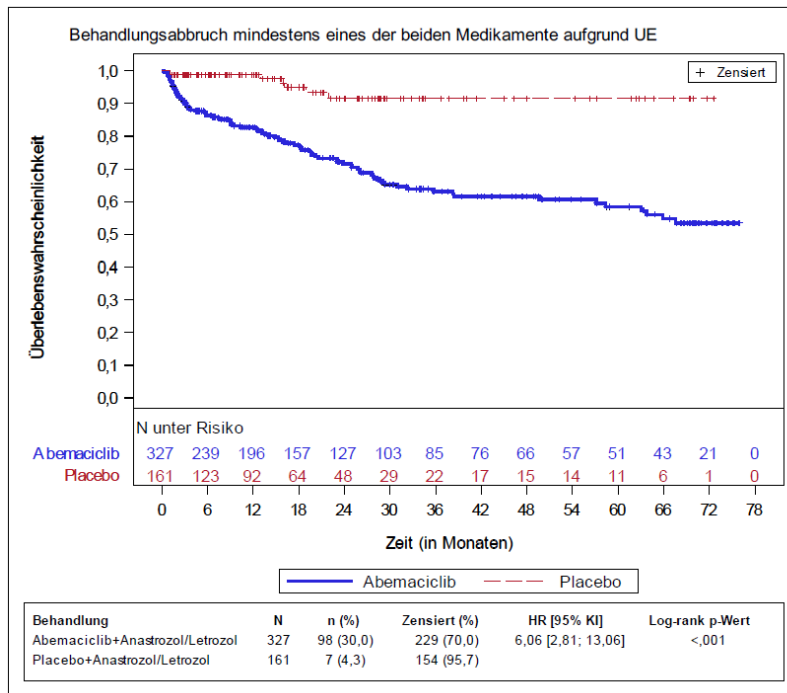


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

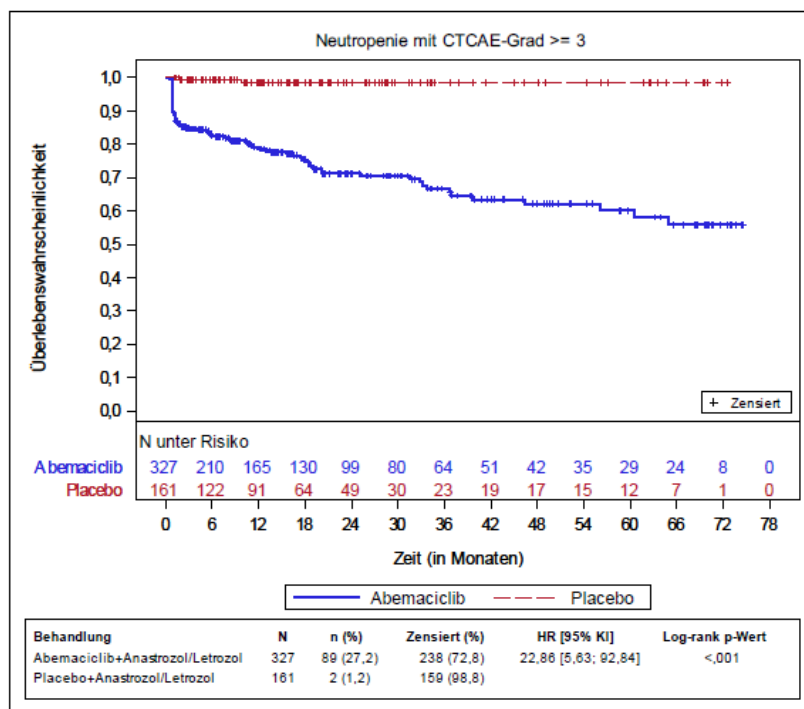


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

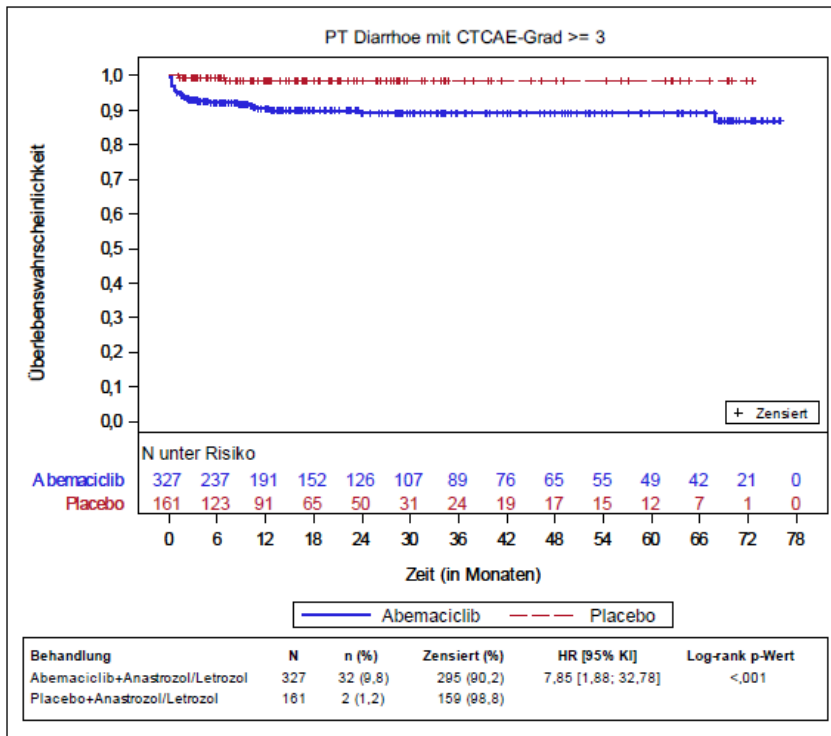


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

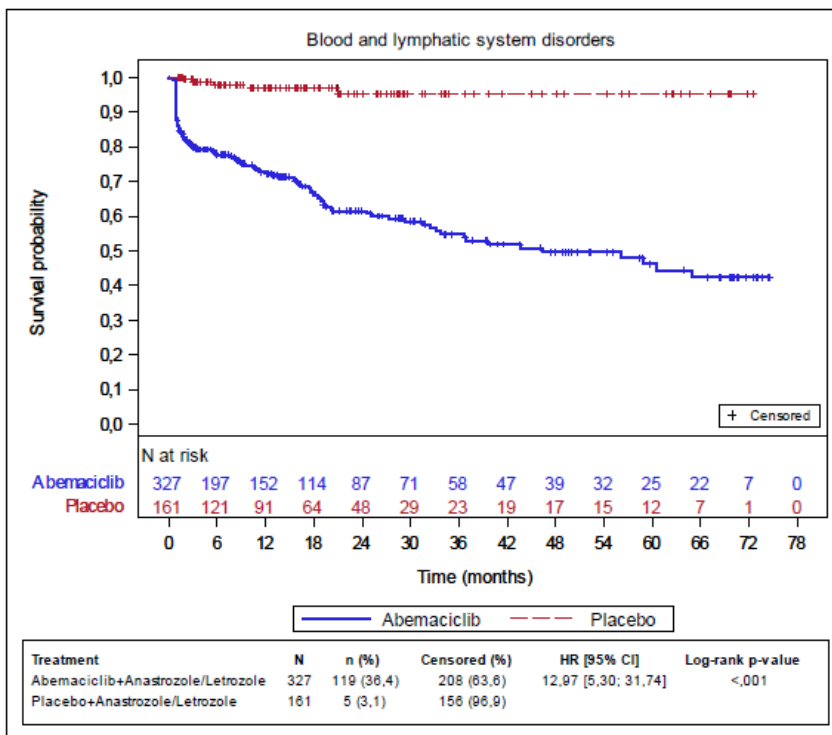


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

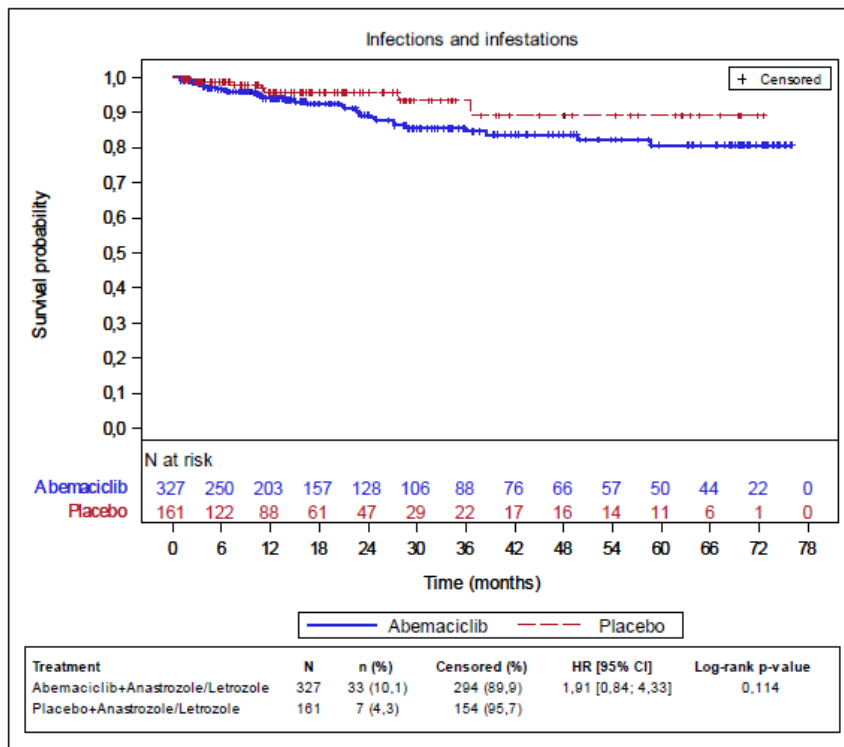


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

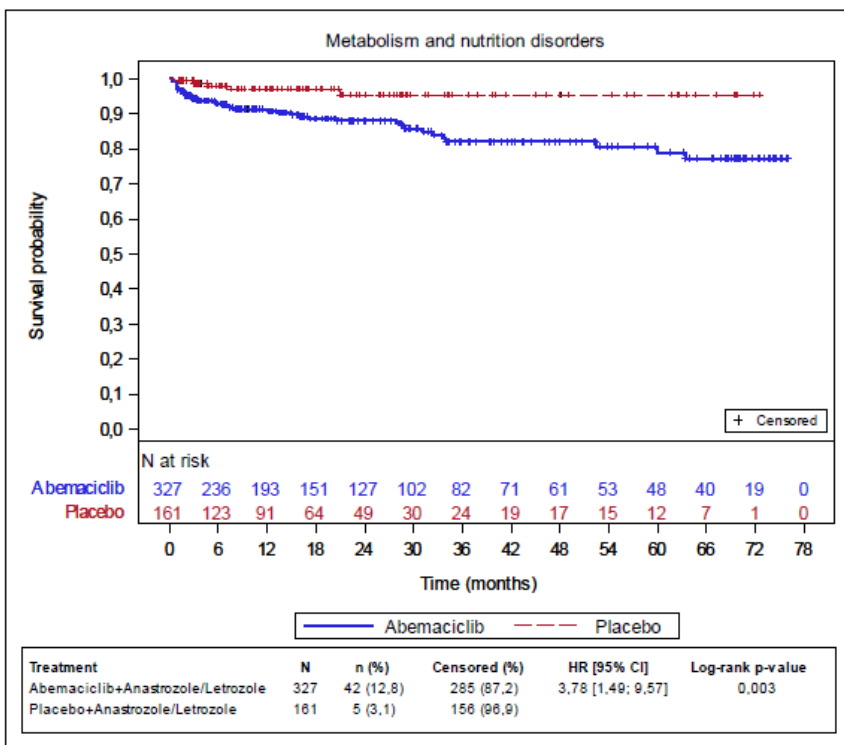


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

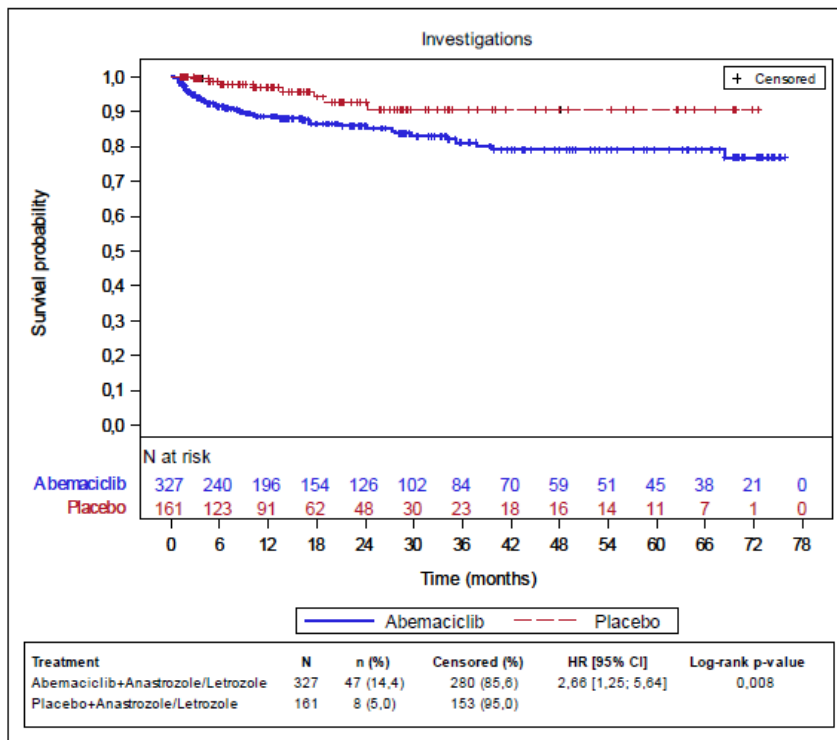


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

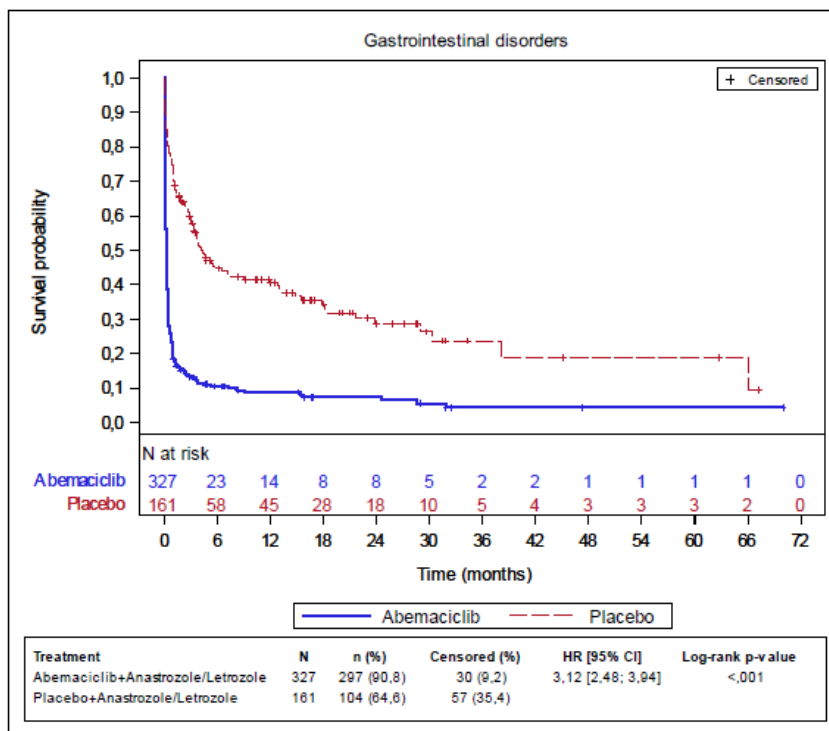


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

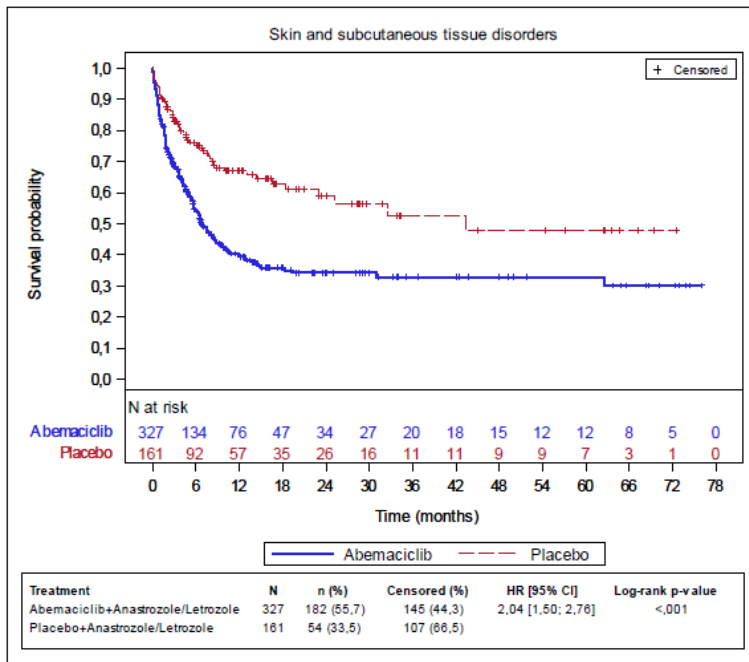


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

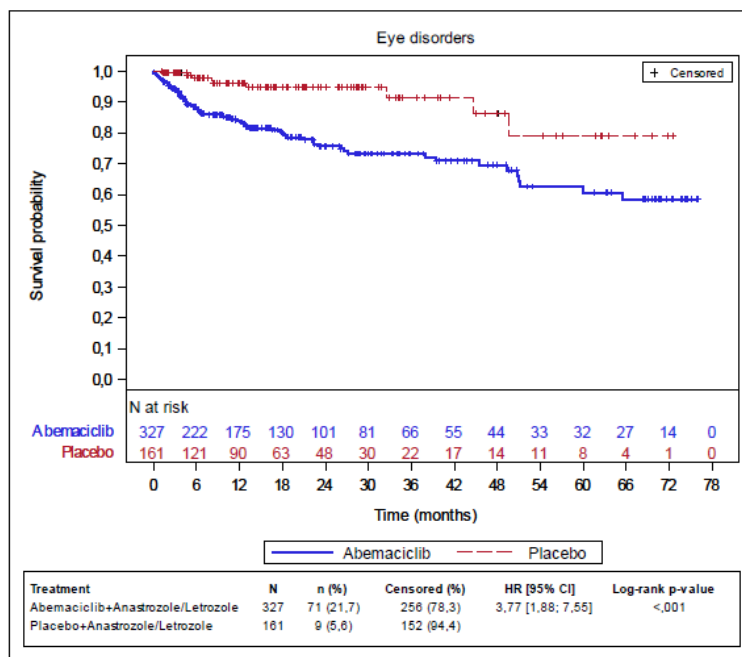


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

I Anhang B.1.5 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen

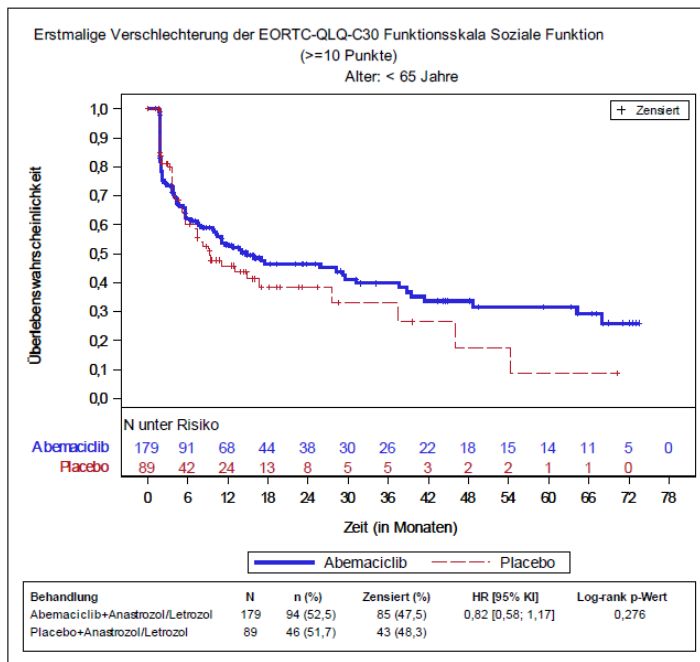


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), < 65 Jahre; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

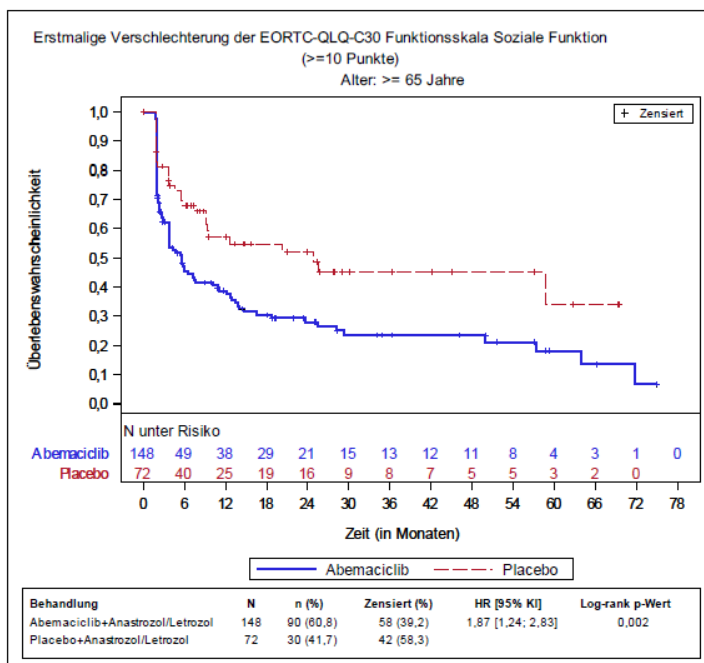


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte), ≥ 65 Jahre; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

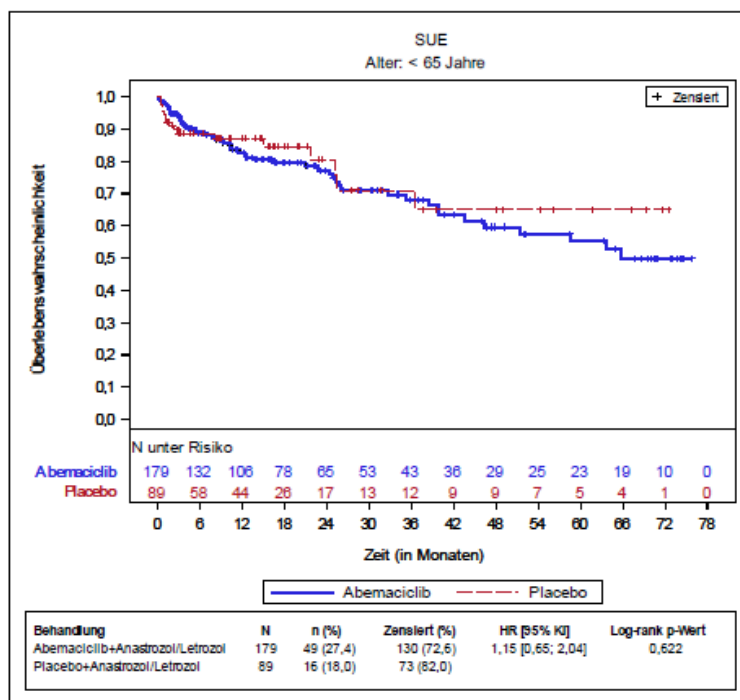


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, < 65 Jahre; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

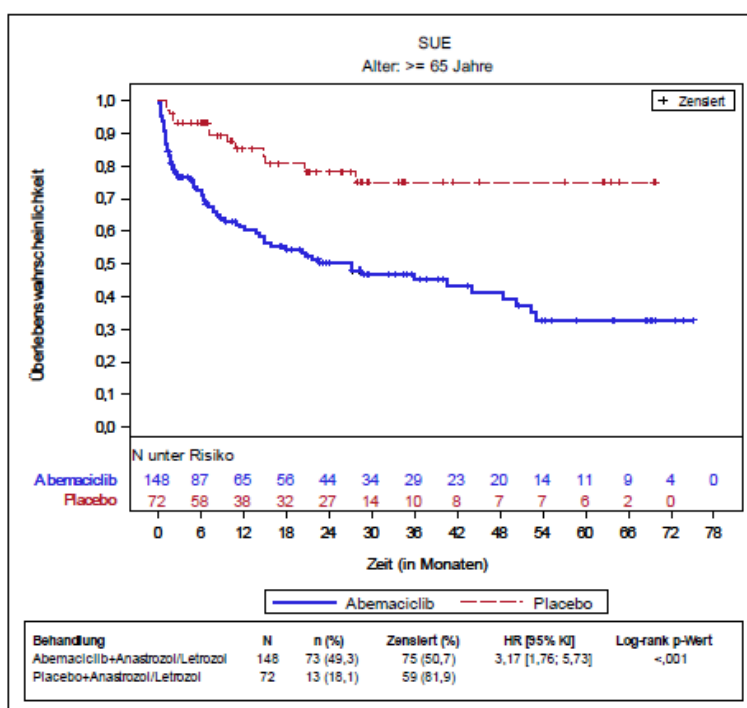


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, ≥ 65 Jahre; Studie MONARCH 3 (Datenschnitt: 02.07.2021)

I Anhang B.2 Studie MONARCH plus

I Anhang B.2.1 Mortalität

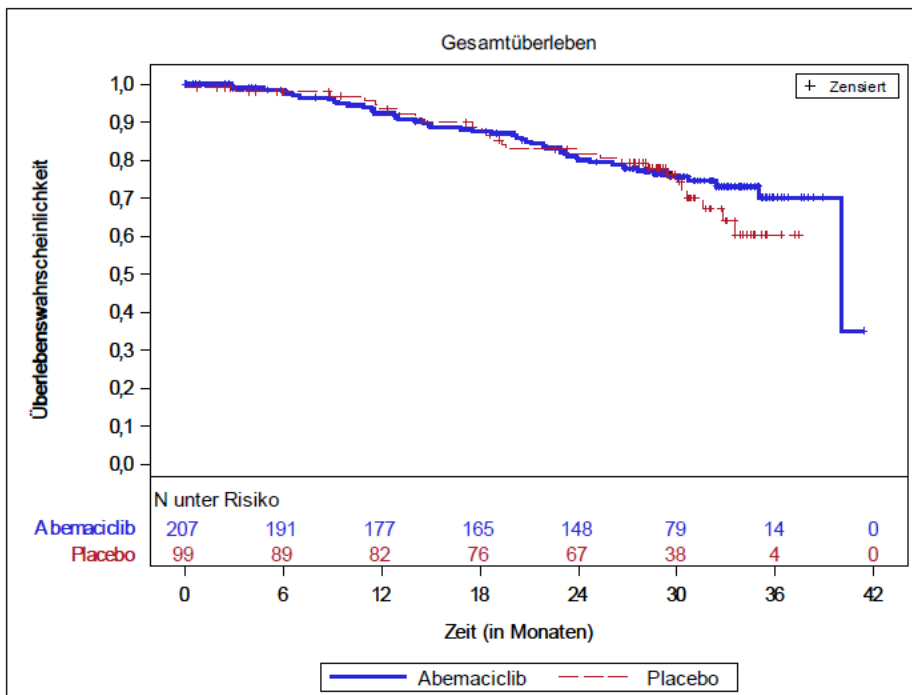


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben; Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

I Anhang B.2.2 Morbidität

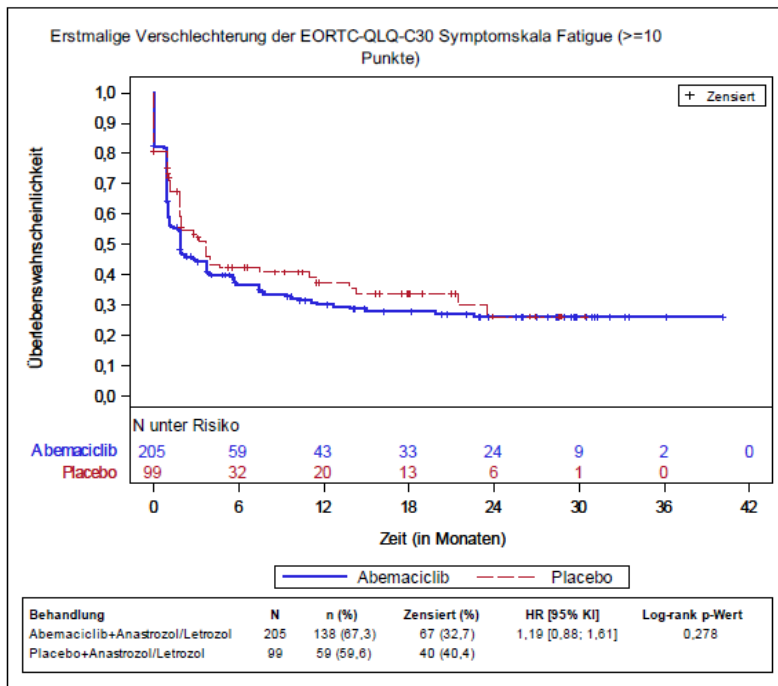


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

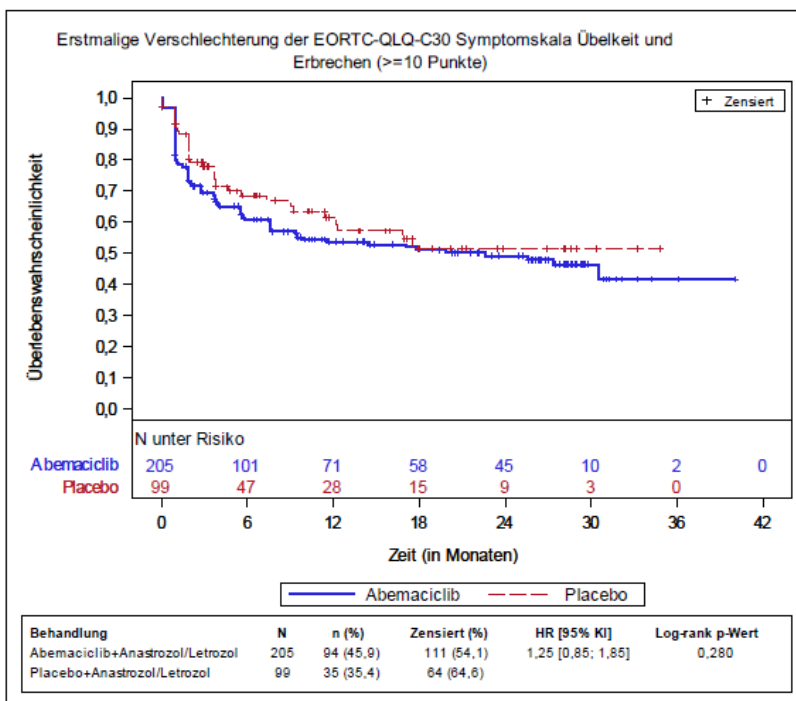


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

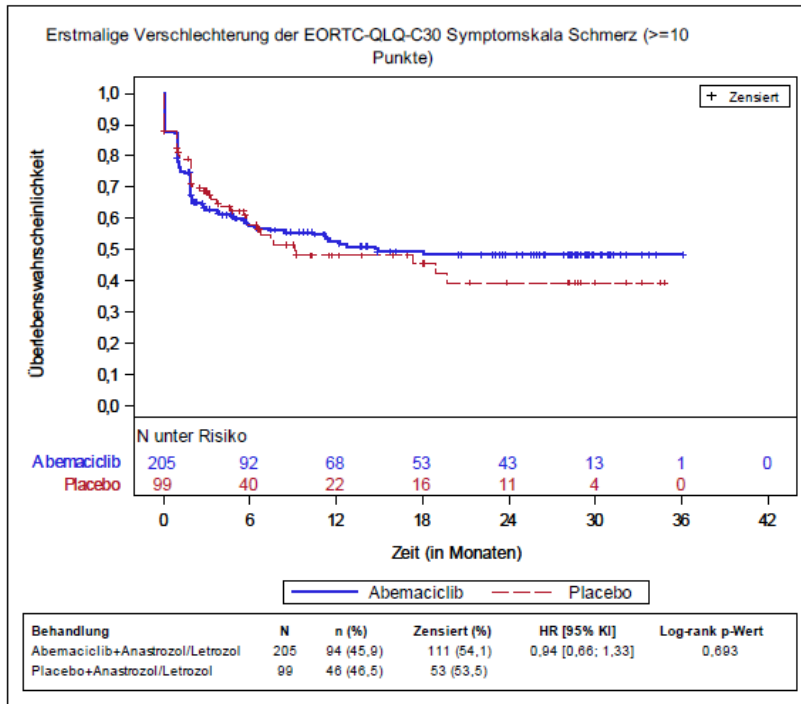


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

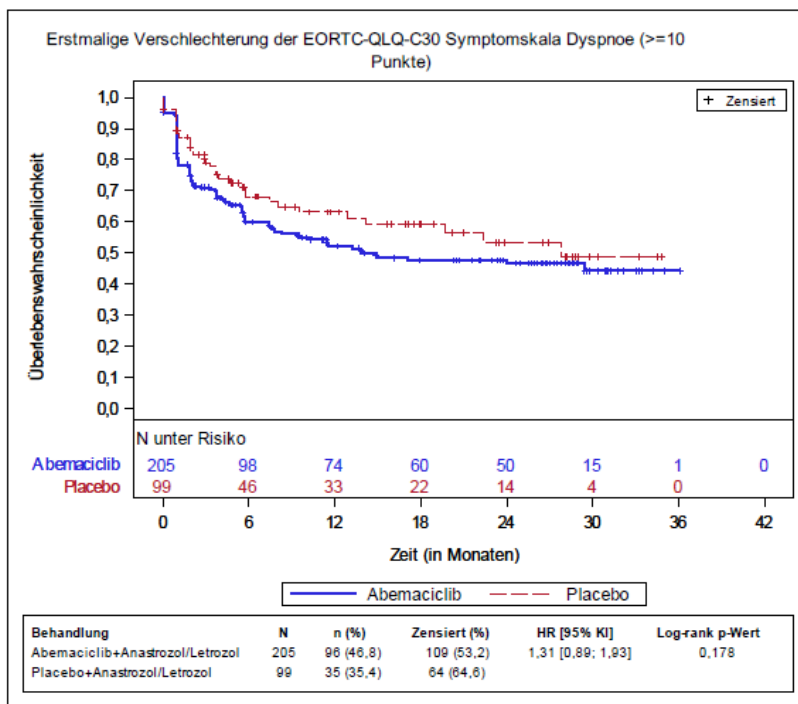


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

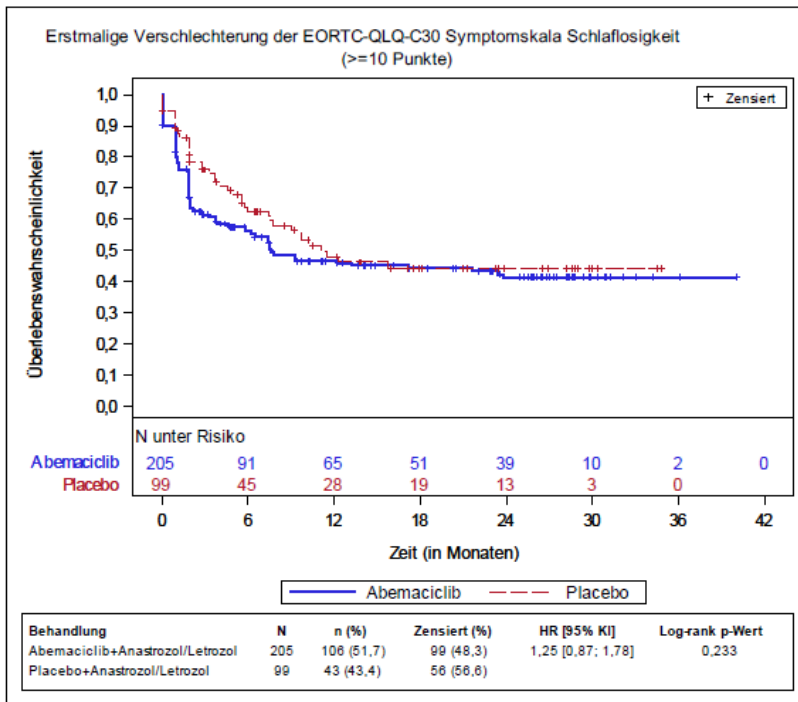


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

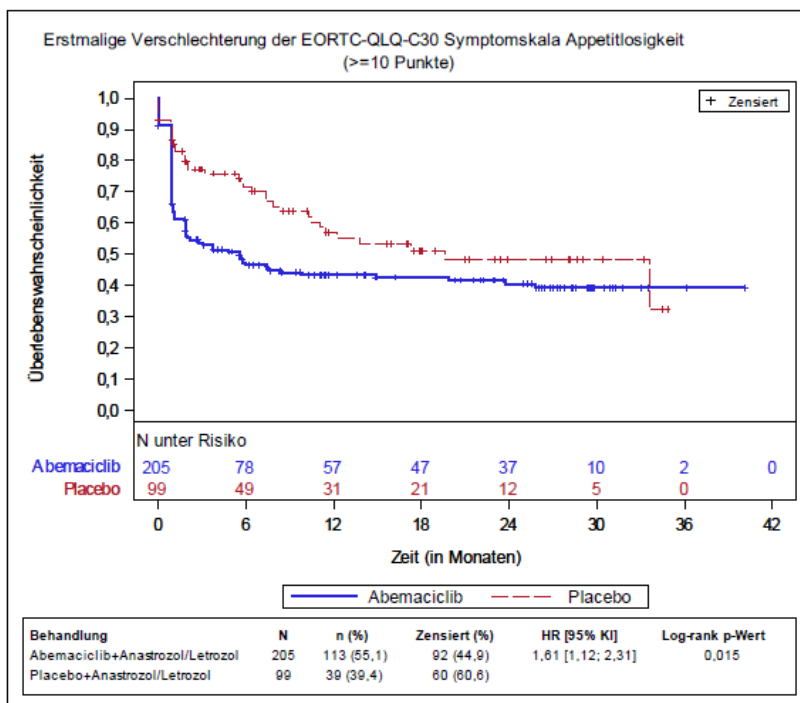


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

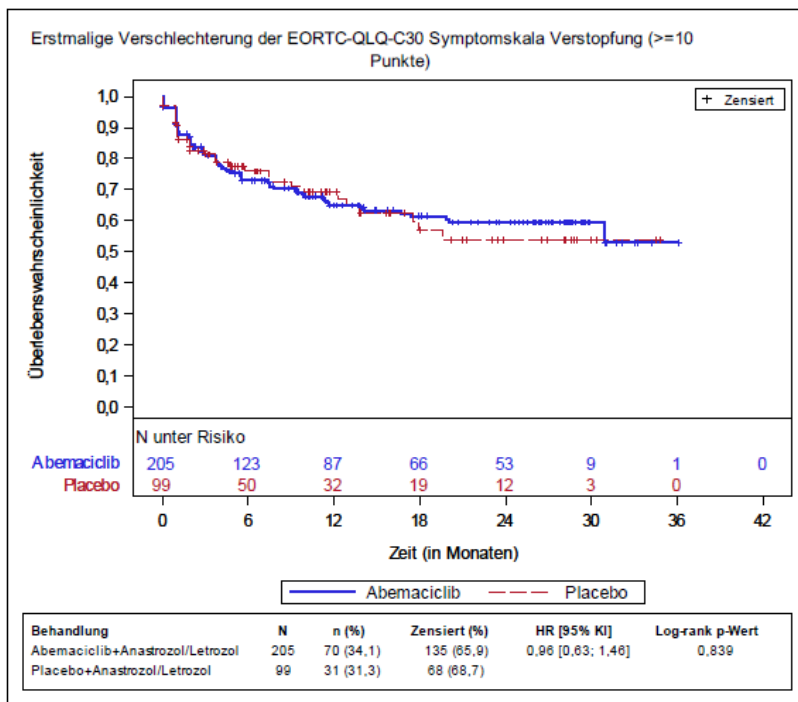


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

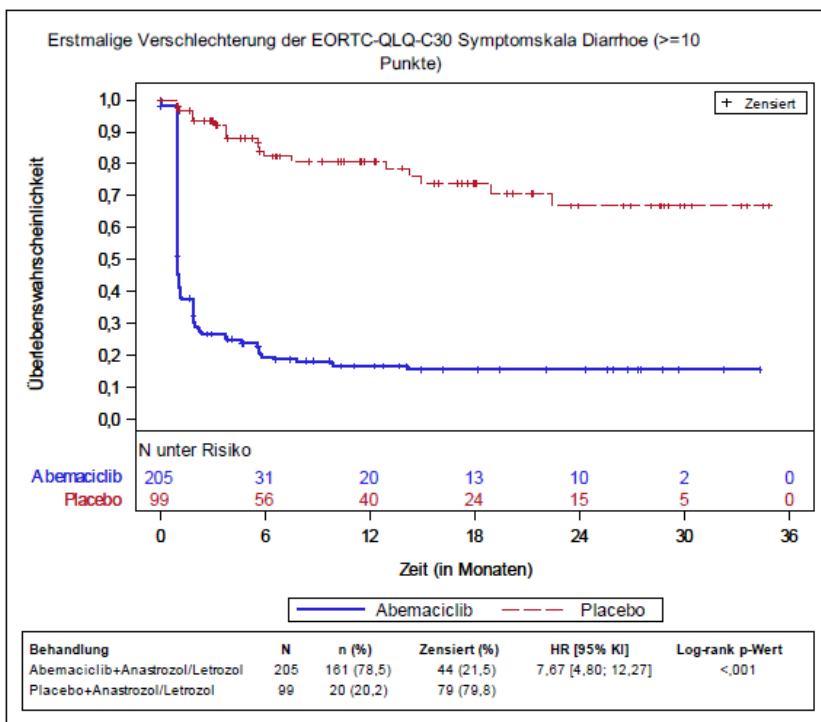


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

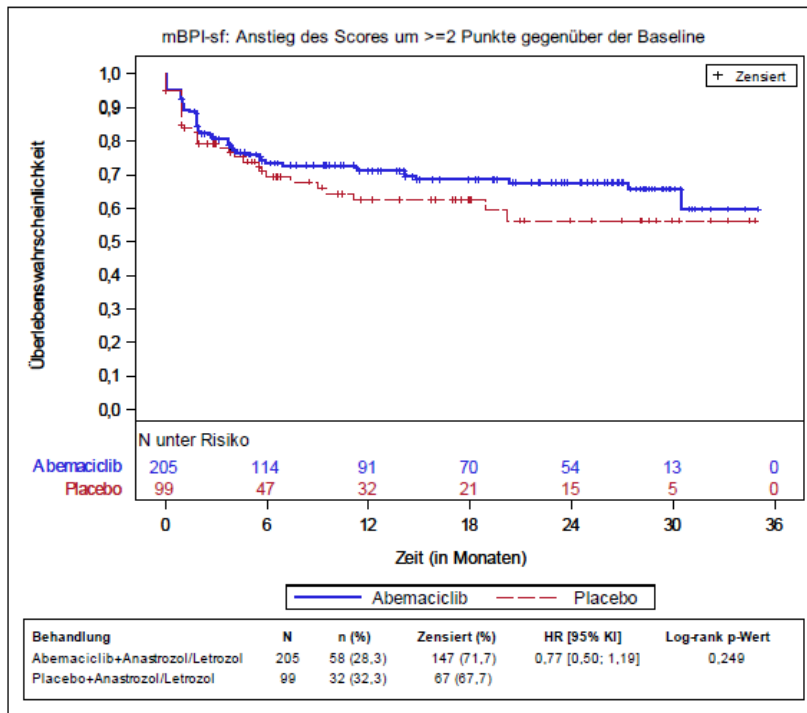


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt mBPI-SF (stärkster Schmerz, erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

I Anhang B.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

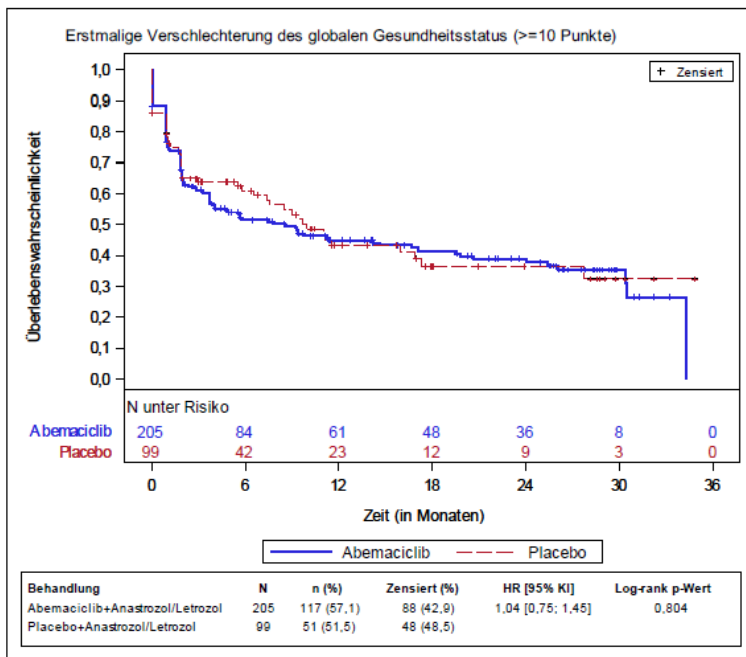


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

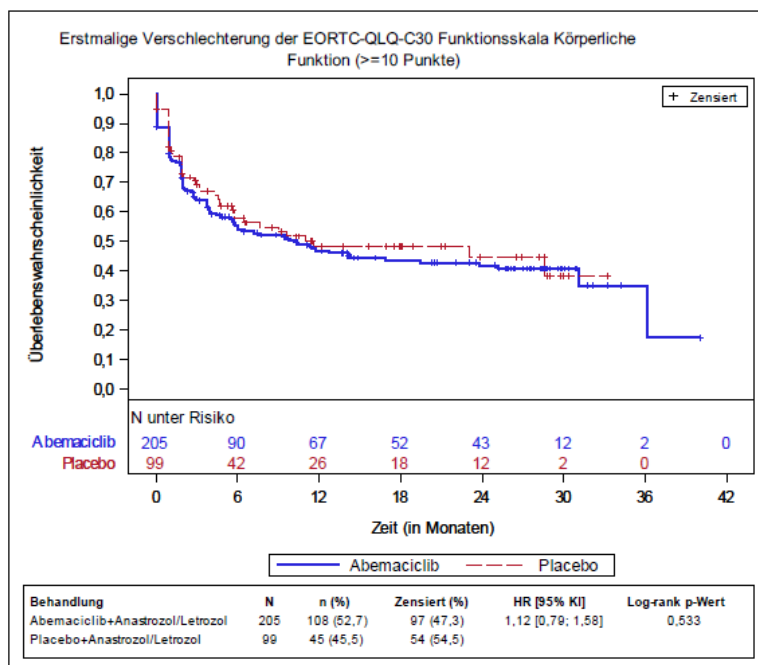


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

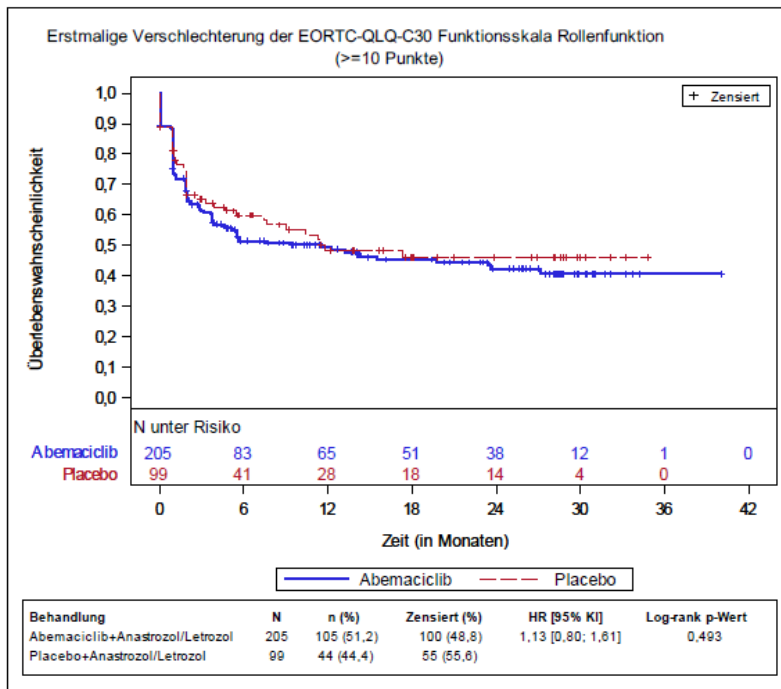


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

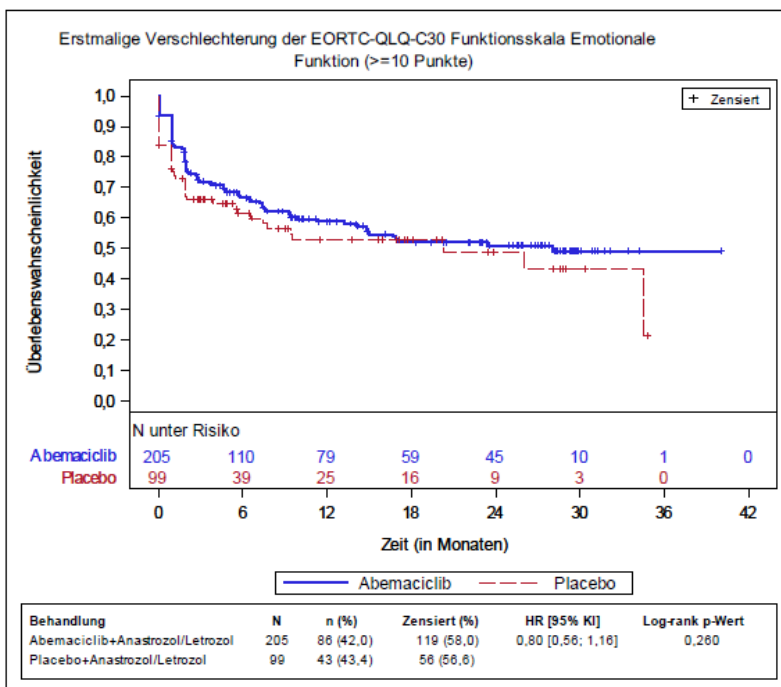


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

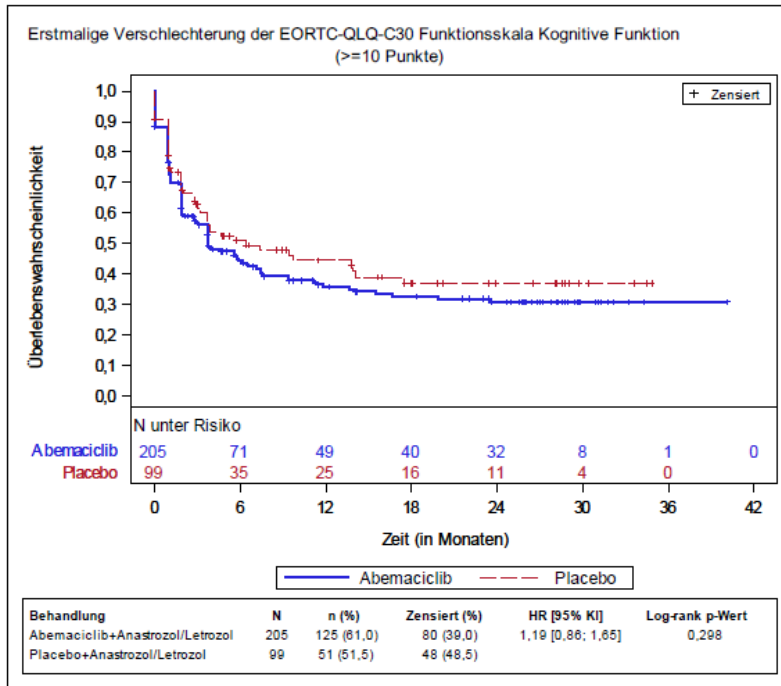


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

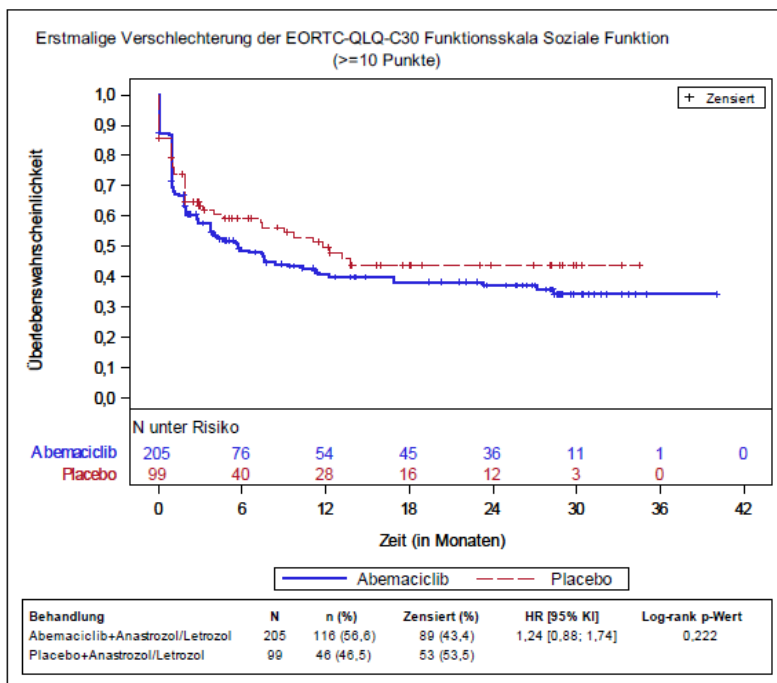


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, erstmalige Verschlechterung um ≥ 10 Punkte); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

I Anhang B.2.4 Nebenwirkungen

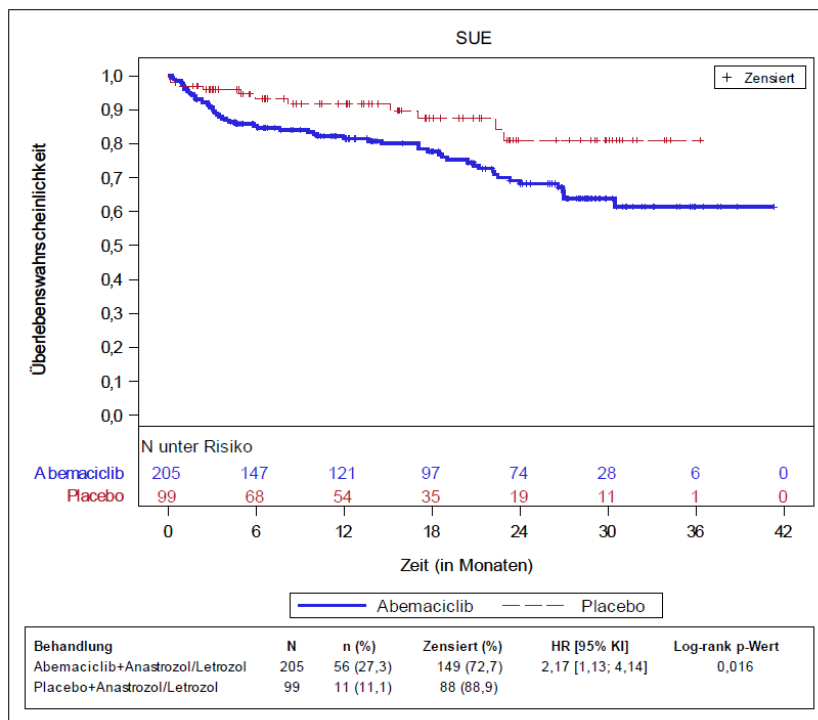


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs, Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

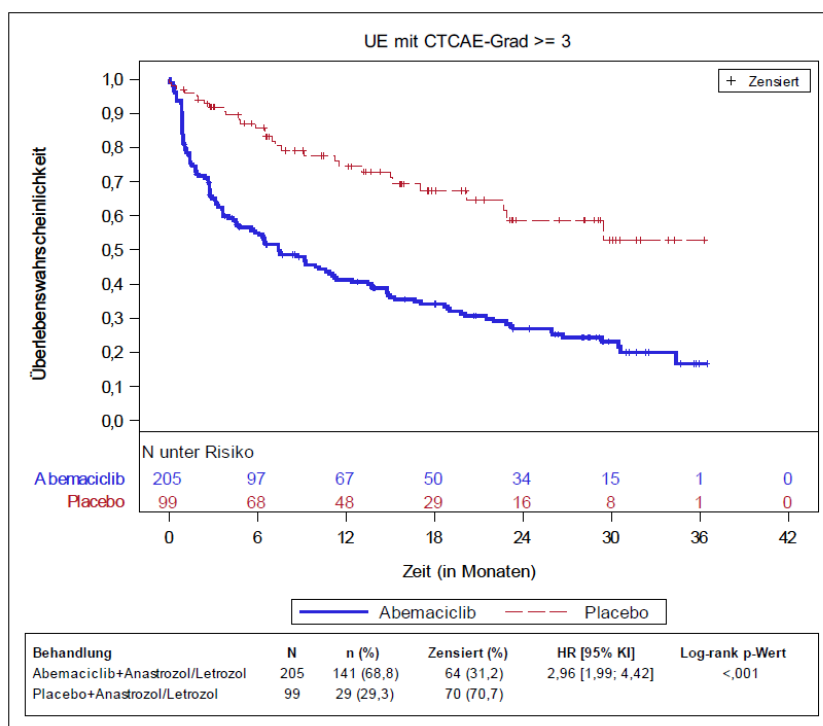


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

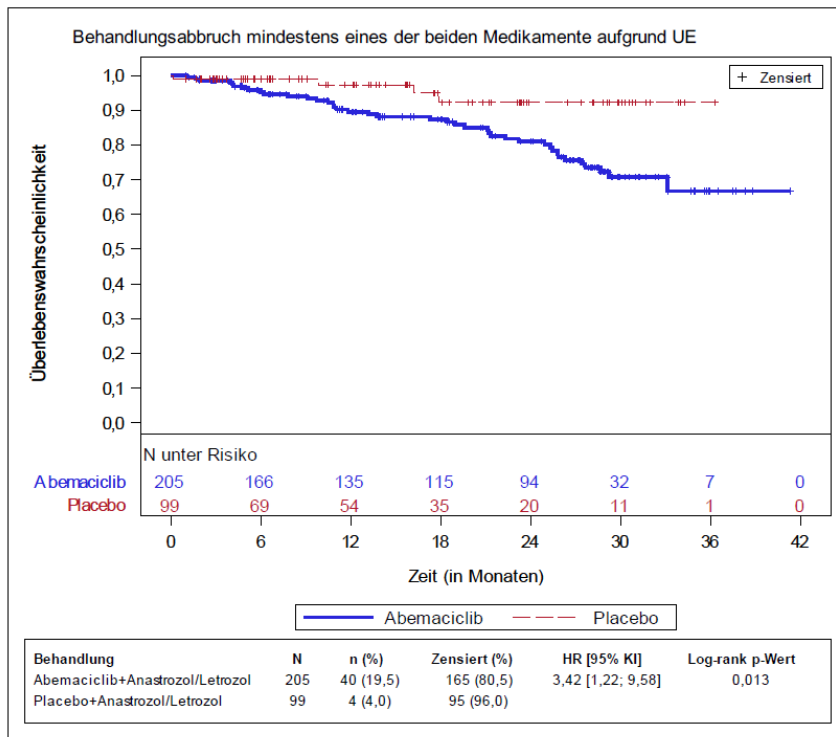


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs; Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

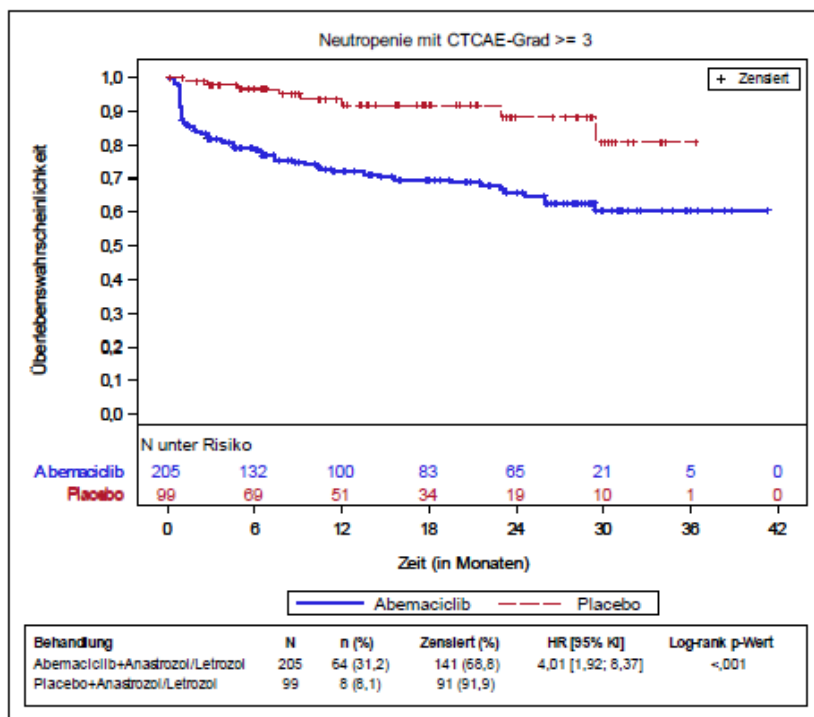


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

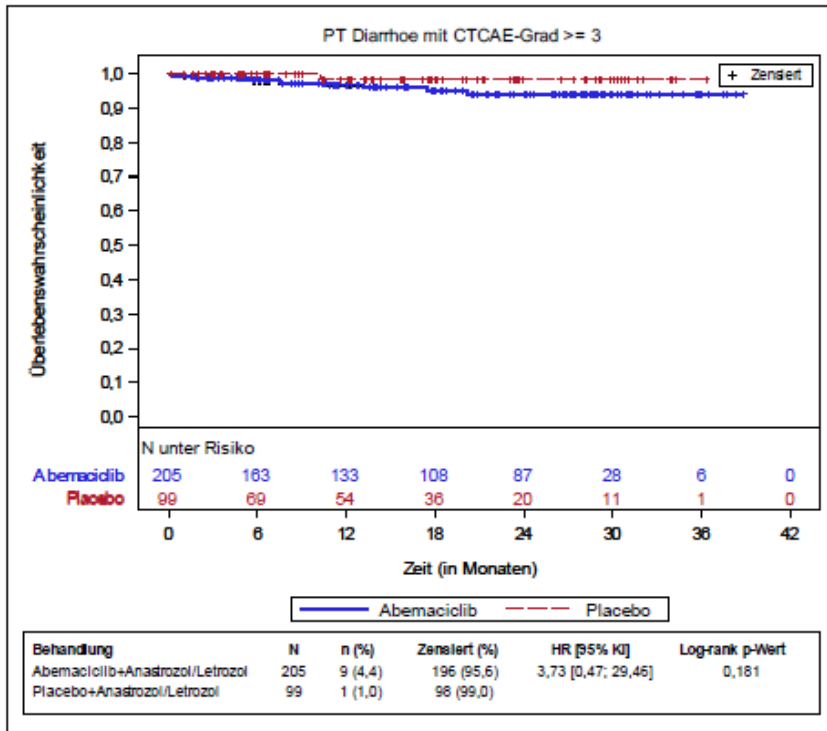


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

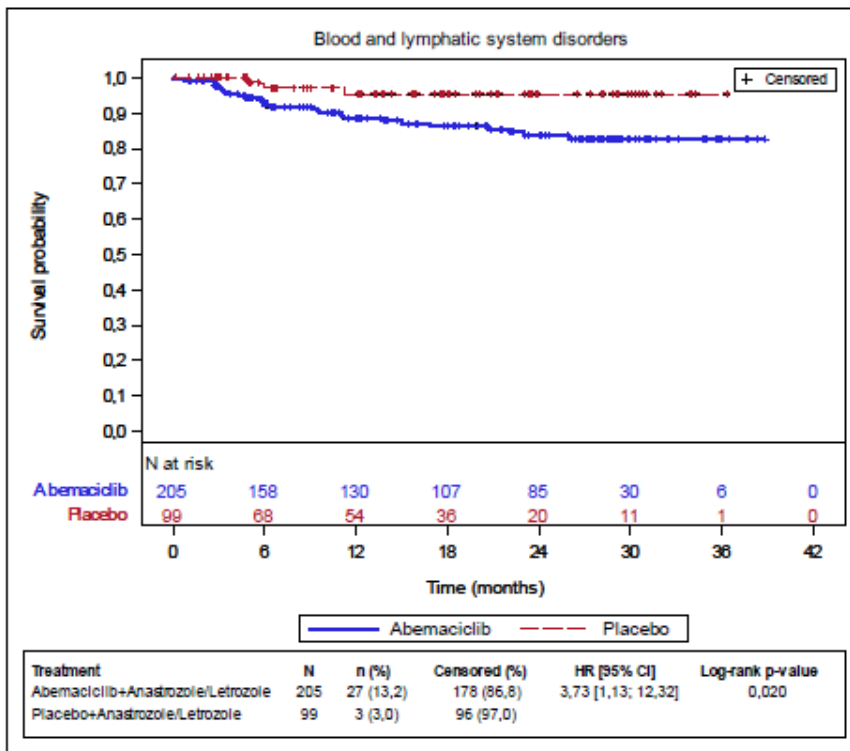


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

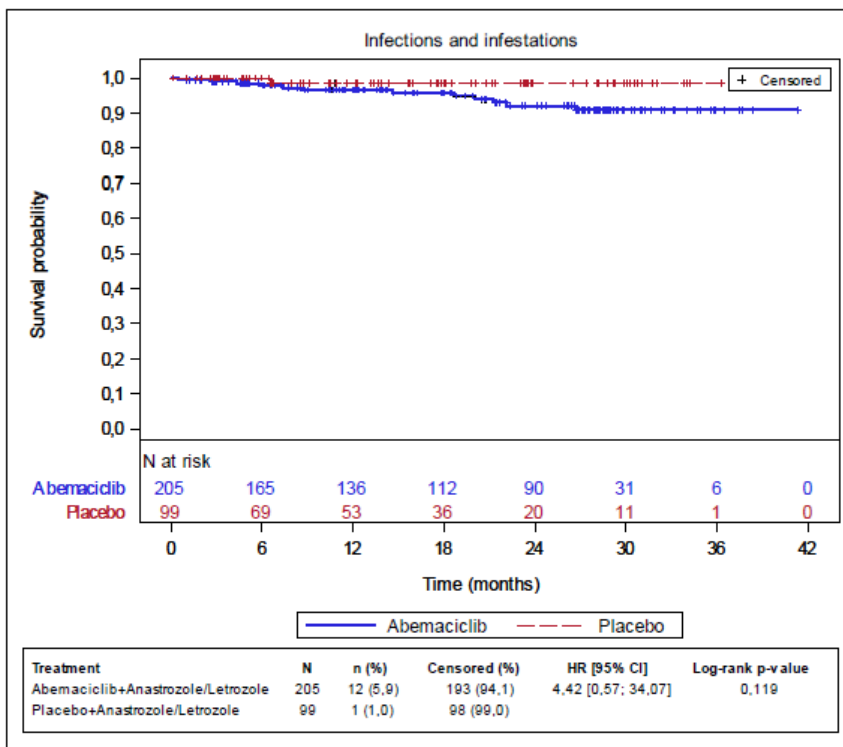


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

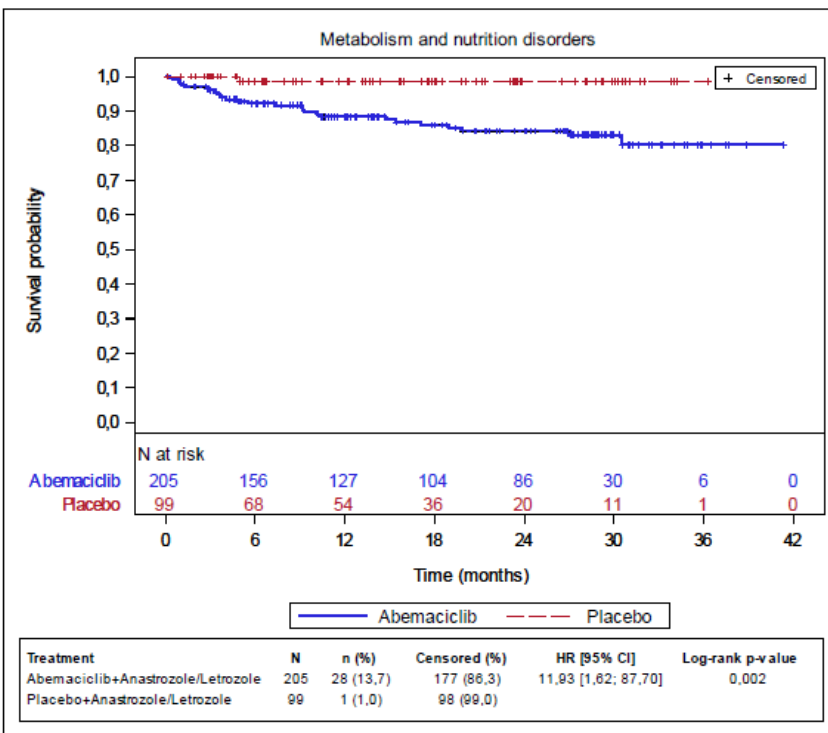


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

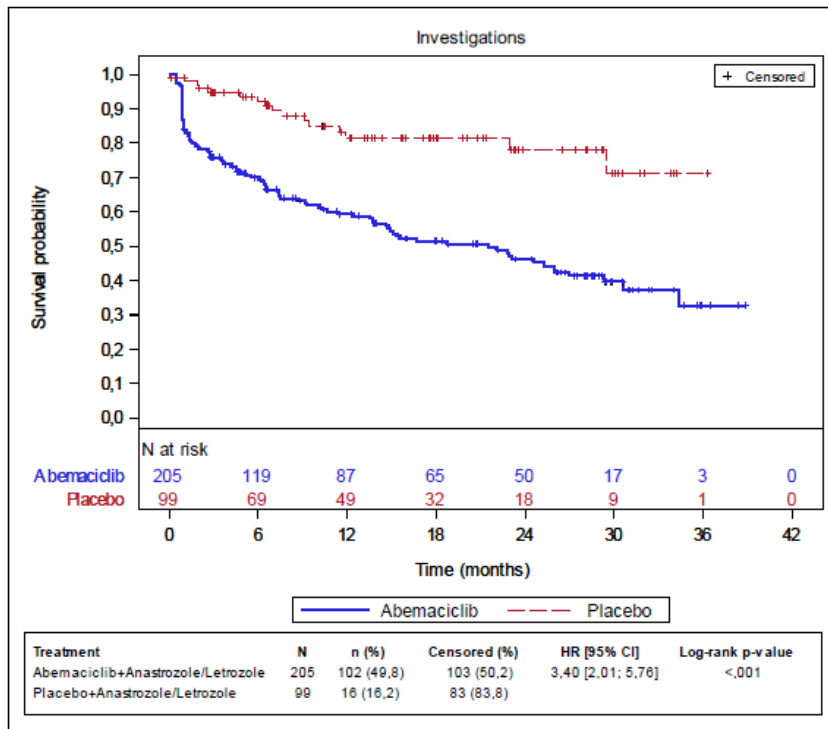


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Untersuchungen (SOC, schwere UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

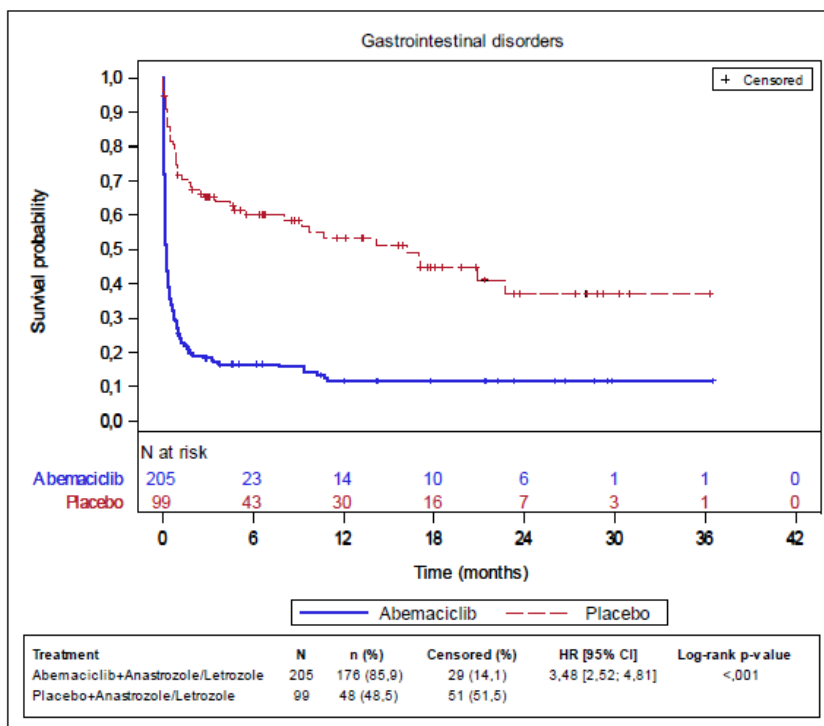


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

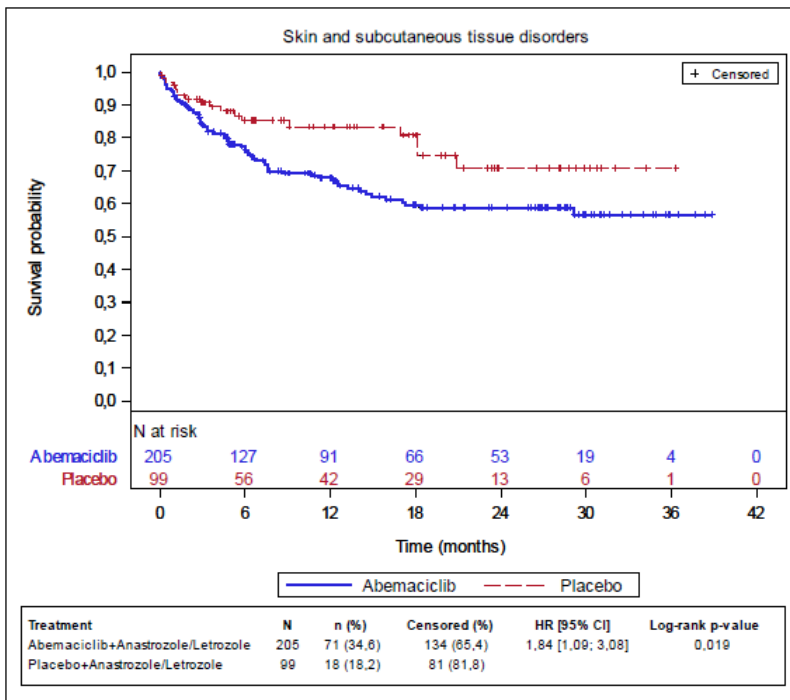


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

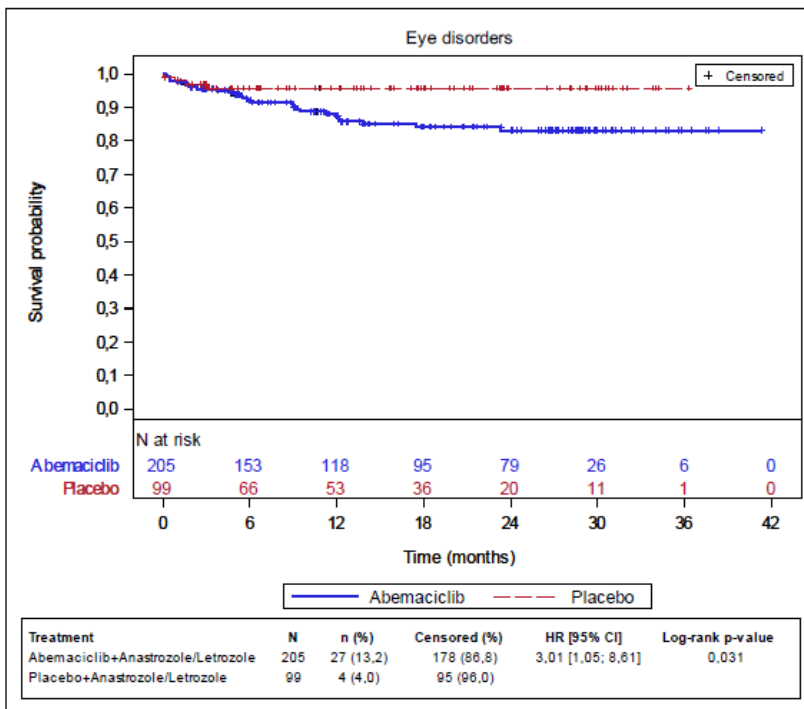


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs); Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

I Anhang C.1 Studie MONARCH 3Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis	
	n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
MONARCH 3		
Gesamtrate UEs	323 (98,8)	152 (94,4)
Gastrointestinal disorders	297 (90,8)	104 (64,6)
Diarrhoea	272 (83,2)	54 (33,5)
Nausea	137 (41,9)	35 (21,7)
Abdominal pain	108 (33,0)	26 (16,1)
Vomiting	104 (31,8)	24 (14,9)
Constipation	69 (21,1)	26 (16,1)
Stomatitis	45 (13,8)	18 (11,2)
Dyspepsia	31 (9,5)	6 (3,7)
Gastritis	19 (5,8)	4 (2,5)
Dry mouth	17 (5,2)	6 (3,7)
Gastrooesophageal reflux disease	14 (4,3)	5 (3,1)
Periodontal disease	12 (3,7)	0 (0)
Haemorrhoids	11 (3,4)	1 (0,6)
Toothache	11 (3,4)	5 (3,1)
General disorders and administration site conditions	206 (63,0)	86 (53,4)
Fatigue	145 (44,3)	57 (35,4)
Oedema peripheral	41 (12,5)	10 (6,2)
Influenza like illness	40 (12,2)	18 (11,2)
Pyrexia	40 (12,2)	19 (11,8)
Pain	31 (9,5)	12 (7,5)
Chills	17 (5,2)	2 (1,2)
Localised oedema	17 (5,2)	5 (3,1)
Malaise	15 (4,6)	2 (1,2)
Non-cardiac chest pain	11 (3,4)	7 (4,3)
Blood and lymphatic system disorders	205 (62,7)	30 (18,6)
Neutropenia	153 (46,8)	3 (1,9)
Anaemia	113 (34,6)	16 (9,9)
Leukopenia	79 (24,2)	5 (3,1)
Thrombocytopenia	45 (13,8)	5 (3,1)
Lymphopenia	27 (8,3)	7 (4,3)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N = 327	N = 161
Skin and subcutaneous tissue disorders	182 (55,7)	54 (33,5)
Alopecia	91 (27,8)	20 (12,4)
Rash	51 (15,6)	9 (5,6)
Pruritus	49 (15,0)	15 (9,3)
Dry skin	34 (10,4)	5 (3,1)
Nail ridging	17 (5,2)	2 (1,2)
Urticaria	14 (4,3)	4 (2,5)
Dermatitis acneiform	11 (3,4)	0 (0)
Infections and infestations	171 (52,3)	63 (39,1)
Urinary tract infection	52 (15,9)	18 (11,2)
Upper respiratory tract infection	46 (14,1)	13 (8,1)
Pneumonia	34 (10,4)	4 (2,5)
Bronchitis	16 (4,9)	6 (3,7)
Skin infection	16 (4,9)	5 (3,1)
Pharyngitis	15 (4,6)	2 (1,2)
Conjunctivitis	14 (4,3)	6 (3,7)
Nasopharyngitis	13 (4,0)	6 (3,7)
Sinusitis	11 (3,4)	4 (2,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	171 (52,3)	94 (58,4)
Arthralgia	77 (23,5)	40 (24,8)
Back pain	63 (19,3)	30 (18,6)
Pain in extremity	47 (14,4)	24 (14,9)
Myalgia	42 (12,8)	12 (7,5)
Bone pain	36 (11,0)	13 (8,1)
Muscular weakness	22 (6,7)	7 (4,3)
Arthritis	15 (4,6)	3 (1,9)
Osteonecrosis of jaw	12 (3,7)	1 (0,6)
Neck pain	11 (3,4)	6 (3,7)
Muscle spasms	10 (3,1)	4 (2,5)
Nervous system disorders	154 (47,1)	60 (37,3)
Headache	74 (22,6)	29 (18,0)
Dizziness	51 (15,6)	18 (11,2)
Neuropathy	42 (12,8)	17 (10,6)
Dysgeusia	32 (9,8)	5 (3,1)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
Metabolism and nutrition disorders	153 (46,8)	34 (21,1)
Decreased appetite	91 (27,8)	17 (10,6)
Hypokalaemia	34 (10,4)	2 (1,2)
Hyponatraemia	17 (5,2)	2 (1,2)
Dehydration	15 (4,6)	4 (2,5)
Hypercholesterolaemia	14 (4,3)	3 (1,9)
Hyperkalaemia	14 (4,3)	1 (0,6)
Hypocalcaemia	14 (4,3)	4 (2,5)
Hyperglycaemia	11 (3,4)	3 (1,9)
Hypoalbuminaemia	11 (3,4)	1 (0,6)
Investigations	150 (45,9)	34 (21,1)
Blood creatinine increased	80 (24,5)	7 (4,3)
Alanine aminotransferase increased	68 (20,8)	13 (8,1)
Aspartate aminotransferase increased	65 (19,9)	12 (7,5)
Weight decreased	38 (11,6)	6 (3,7)
Blood alkaline phosphatase increased	21 (6,4)	6 (3,7)
Gamma-glutamyltransferase increased	21 (6,4)	4 (2,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	138 (42,2)	42 (26,1)
Cough	56 (17,1)	24 (14,9)
Dyspnoea	45 (13,8)	12 (7,5)
Pneumonitis	18 (5,5)	2 (1,2)
Oropharyngeal pain	15 (4,6)	6 (3,7)
Rhinitis allergic	14 (4,3)	2 (1,2)
Productive cough	11 (3,4)	2 (1,2)
Epistaxis	10 (3,1)	2 (1,2)
Vascular disorders	98 (30,0)	42 (26,1)
Hot flush	34 (10,4)	29 (18,0)
Hypertension	29 (8,9)	10 (6,2)
Embolism	23 (7,0)	2 (1,2)
Eye disorders	71 (21,7)	9 (5,6)
Lacrimation increased	29 (8,9)	1 (0,6)
Dry eye	21 (6,4)	1 (0,6)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N = 327	N = 161
Injury, poisoning and procedural complications	66 (20,2)	19 (11,8)
Fall	21 (6,4)	4 (2,5)
Fracture	13 (4,0)	1 (0,6)
Renal and urinary disorders	57 (17,4)	8 (5,0)
Chronic kidney disease	13 (4,0)	0 (0)
Acute kidney injury	10 (3,1)	1 (0,6)
Psychiatric disorders	56 (17,1)	27 (16,8)
Insomnia	26 (8,0)	16 (9,9)
Depression	15 (4,6)	4 (2,5)
Anxiety	11 (3,4)	10 (6,2)
Cardiac disorders	42 (12,8)	9 (5,6)
Palpitations	10 (3,1)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders	36 (11,0)	16 (9,9)
Breast pain	16 (4,9)	10 (6,2)
Ear and labyrinth disorders	21 (6,4)	8 (5,0)
Vertigo	11 (3,4)	6 (3,7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl. cysts and polyps)	18 (5,5)	3 (1,9)
Immune system disorders	15 (4,6)	2 (1,2)
Hypersensitivity	12 (3,7)	1 (0,6)
Surgical and medical procedures	14 (4,3)	4 (2,5)
Hepatobiliary disorders	11 (3,4)	1 (0,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
MONARCH 3		
Gesamtrate SUEs	122 (37,3)	29 (18,0)
Infections and infestations	34 (10,4)	7 (4,3)
Pneumonia	16 (4,9)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	19 (5,8)	5 (3,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (4,9)	1 (0,6)
Vascular disorders	15 (4,6)	1 (0,6)
Embolism	11 (3,4)	1 (0,6)
Metabolism and nutrition disorders	12 (3,7)	3 (1,9)
Cardiac disorders	11 (3,4)	3 (1,9)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (3,4)	3 (1,9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (3,4)	1 (0,6)
Blood and lymphatic system disorders	10 (3,1)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
MONARCH 3		
Gesamtrate schwere UEs	224 (68,5)	46 (28,6)
Blood and lymphatic system disorders	119 (36,4)	5 (3,1)
Neutropenia	89 (27,2)	2 (1,2)
Leukopenia	34 (10,4)	1 (0,6)
Anaemia	29 (8,9)	2 (1,2)
Lymphopenia	16 (4,9)	0 (0)
Thrombocytopenia	10 (3,1)	1 (0,6)
Gastrointestinal disorders	55 (16,8)	9 (5,6)
Diarrhoea	32 (9,8)	2 (1,2)
Investigations	47 (14,4)	8 (5,0)
Alanine aminotransferase increased	25 (7,6)	3 (1,9)
Aspartate aminotransferase increased	15 (4,6)	2 (1,2)
Gamma-glutamyltransferase increased	13 (4,0)	3 (1,9)
Metabolism and nutrition disorders	42 (12,8)	5 (3,1)
Hypokalaemia	13 (4,0)	0 (0)
Hyponatraemia	10 (3,1)	2 (1,2)
Infections and infestations	33 (10,1)	7 (4,3)
Pneumonia	16 (4,9)	0 (0)
Vascular disorders	28 (8,6)	2 (1,2)
Hypertension	14 (4,3)	1 (0,6)
Embolism	11 (3,4)	1 (0,6)
Nervous system disorders	18 (5,5)	1 (0,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	17 (5,2)	2 (1,2)
General disorders and administration site conditions	15 (4,6)	5 (3,1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	15 (4,6)	4 (2,5)
Cardiac disorders	11 (3,4)	3 (1,9)
Renal and urinary disorders	10 (3,1)	2 (1,2)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
	MONARCH 3	
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	98 (30,0)	7 (4,3)
Investigations	20 (6,1)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	9 (2,8)	0 (0)
Blood creatinine increased	4 (1,2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	2 (0,6)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0,6)	0 (0)
Weight decreased	2 (0,6)	0 (0)
Blood bilirubin increased	1 (0,3)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	19 (5,8)	0 (0)
Neutropenia	10 (3,1)	0 (0)
Anaemia	3 (0,9)	0 (0)
Lymphopenia	2 (0,6)	0 (0)
Thrombocytopenia	2 (0,6)	0 (0)
Bone marrow infiltration	1 (0,3)	0 (0)
Leukopenia	1 (0,3)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	13 (4,0)	0 (0)
Diarrhoea	7 (2,1)	0 (0)
Nausea	5 (1,5)	0 (0)
Stomatitis	1 (0,3)	0 (0)
Infections and infestations	9 (2,8)	0 (0)
Pneumonia	7 (2,1)	0 (0)
Rash pustular	1 (0,3)	0 (0)
Skin infection	1 (0,3)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (3,1)	0 (0)
Pneumonitis	3 (0,9)	0 (0)
Dyspnoea	3 (0,9)	0 (0)
Pulmonary fibrosis	2 (0,6)	0 (0)
Cough	1 (0,3)	0 (0)
Respiratory failure	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol	Placebo + Anastrozol oder Letrozol
	N = 327	N = 161
Nervous system disorders	5 (1,5)	1 (0,6)
Cerebral ischaemia	2 (0,6)	0 (0)
Cerebrovascular accident	1 (0,3)	0 (0)
Headache	1 (0,3)	0 (0)
Presyncope	1 (0,3)	0 (0)
Spinal cord compression	0 (0)	1 (0,6)
Renal and urinary disorders	5 (1,5)	1 (0,6)
Chronic kidney disease	4 (1,2)	0 (0)
Acute kidney injury	1 (0,3)	0 (0)
Urinary tract obstruction	0 (0)	1 (0,6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (1,2)	0 (0)
Rash	2 (0,6)	0 (0)
Pruritus	1 (0,3)	0 (0)
Skin ulcer	1 (0,3)	0 (0)
Vascular disorders	4 (1,2)	0 (0)
Embolism	4 (1,2)	0 (0)
Cardiac disorders	3 (0,9)	0 (0)
Atrial fibrillation	2 (0,6)	0 (0)
Cardiac failure	1 (0,3)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,6)	0 (0)
Leukaemia	1 (0,3)	0 (0)
Pancreatic carcinoma	1 (0,3)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,3)	2 (1,2)
Fatigue	1 (0,3)	0 (0)
General physical health deterioration	0 (0)	1 (0,6)
Sudden death	0 (0)	1 (0,6)
Hepatobiliary disorders	1 (0,3)	0 (0)
Hepatitis toxic	1 (0,3)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,3)	0 (0)
Fracture	1 (0,3)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,3)	0 (0)
Dehydration	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 24: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH 3) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 327	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 161
	Muskuloskeletal and connective tissue disorders	1 (0,3)
Muscular weakness	1 (0,3)	1 (0,6)
Arthralgia	0 (0)	1 (0,6)
Muscle spasms	0 (0)	1 (0,6)
a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen b. Abbruch mindestens 1 Therapiekomponente MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang C.2 Studie MONARCH plusTabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 205	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 99
	MONARCH plus	
Gesamtrate UEs	204 (99,5)	89 (89,9)
Investigations	184 (89,8)	63 (63,6)
Neutrophil count decreased	167 (81,5)	25 (25,3)
White blood cell count decreased	158 (77,1)	29 (29,3)
Platelet count decreased	99 (48,3)	7 (7,1)
Aspartate aminotransferase increased	92 (44,9)	24 (24,2)
Alanine aminotransferase increased	88 (42,9)	23 (23,2)
Weight decreased	45 (22,0)	5 (5,1)
Lymphocyte count decreased	38 (18,5)	4 (4,0)
Blood creatinine increased	34 (16,6)	3 (3,0)
Blood alkaline phosphatase increased	29 (14,1)	13 (13,1)
Blood cholesterol increased	22 (10,7)	2 (2,0)
Gamma-glutamyltransferase increased	21 (10,2)	5 (5,1)
Blood bilirubin increased	17 (8,3)	3 (3,0)
Weight increased	16 (7,8)	10 (10,1)
Monocyte count decreased	11 (5,4)	1 (1,0)
Gastrointestinal disorders	176 (85,9)	48 (48,5)
Diarrhoea	164 (80,0)	18 (18,2)
Nausea	58 (28,3)	21 (21,2)
Abdominal pain	37 (18,0)	9 (9,1)
Vomiting	36 (17,6)	14 (14,1)
Constipation	25 (12,2)	8 (8,1)
Abdominal pain upper	24 (11,7)	0 (0,0)
Stomatitis	22 (10,7)	3 (3,0)
Dry mouth	12 (5,9)	4 (4,0)
Toothache	10 (4,9)	6 (6,1)
Blood and lymphatic system disorders	136 (66,3)	20 (20,2)
Anaemia	135 (65,9)	20 (20,2)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 205	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 99
General disorders and administration site conditions	124 (60,5)	49 (49,5)
Fatigue	62 (30,2)	26 (26,3)
Influenza like illness	35 (17,1)	13 (13,1)
Pain	29 (14,1)	11 (11,1)
Malaise	27 (13,2)	8 (8,1)
Oedema peripheral	25 (12,2)	3 (3,0)
Pyrexia	23 (11,2)	12 (12,1)
Metabolism and nutrition disorders	94 (45,9)	29 (29,3)
Decreased appetite	49 (23,9)	12 (12,1)
Hypokalaemia	34 (16,6)	5 (5,1)
Hypertriglyceridaemia	16 (7,8)	8 (8,1)
Hypocalcaemia	12 (5,9)	2 (2,0)
Hyperglycaemia	11 (5,4)	2 (2,0)
Hyperuricaemia	11 (5,4)	1 (1,0)
Hypophosphataemia	11 (5,4)	0 (0,0)
Hypoalbuminaemia	10 (4,9)	5 (5,1)
Hyponatraemia	10 (4,9)	3 (3,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	84 (41,0)	24 (24,2)
Cough	37 (18,0)	11 (11,1)
Dyspnoea	27 (13,2)	5 (5,1)
Pneumonitis	22 (10,7)	4 (4,0)
Productive cough	11 (5,4)	2 (2,0)
Infections and infestations	74 (36,1)	37 (37,4)
Upper respiratory tract infection	38 (18,5)	23 (23,2)
Lung infection	17 (8,3)	5 (5,1)
Urinary tract infection	12 (5,9)	4 (4,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	71 (34,6)	18 (18,2)
Pruritus	29 (14,1)	7 (7,1)
Rash maculo-papular	20 (9,8)	0 (0,0)
Alopecia	19 (9,3)	6 (6,1)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 205	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 99
Muskuloskeletal and connective tissue disorders	62 (30,2)	36 (36,4)
Back pain	20 (9,8)	9 (9,1)
Arthralgia	18 (8,8)	15 (15,2)
Pain in extremity	16 (7,8)	10 (10,1)
Myalgia	11 (5,4)	5 (5,1)
Nervous system disorders	60 (29,3)	20 (20,2)
Headache	24 (11,7)	14 (14,1)
Dizziness	17 (8,3)	8 (8,1)
Dysgeusia	14 (6,8)	2 (2,0)
Vascular disorders	37 (18,0)	18 (18,2)
Hypertension	17 (8,3)	13 (13,1)
Hot flush	11 (5,4)	8 (8,1)
Psychiatric disorders	36 (17,6)	22 (22,2)
Insomnia	31 (15,1)	19 (19,2)
Eye disorders	27 (13,2)	4 (4,0)
Vision blurred	13 (6,3)	3 (3,0)
Lacrimation increased	11 (5,4)	0 (0,0)
Cardiac disorders	23 (11,2)	9 (9,1)
Injury, poisoning and procedural complications	19 (9,3)	9 (9,1)
Hepatobiliary disorders	18 (8,8)	1 (1,0)
Renal and urinary disorders	10 (4,9)	5 (5,1)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 205	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N =99
MONARCH plus		
Gesamtrate SUEs	56 (27,3)	11 (11,1)
Gastrointestinal disorders	10 (4,9)	2 (2,0)
Infections and infestations	10 (4,9)	2 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 205	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 99
MONARCH plus		
Gesamtrate schwere UEs	141 (68,8)	29 (29,3)
Investigations	102 (49,8)	16 (16,2)
Neutrophil count decreased	63 (30,7)	8 (8,1)
White blood cell count decreased	34 (16,6)	3 (3,0)
Alanine aminotransferase increased	19 (9,3)	2 (2,0)
Aspartate aminotransferase increased	17 (8,3)	3 (3,0)
Platelet count decreased	14 (6,8)	2 (2,0)
Lymphocyte count decreased	12 (5,9)	1 (1,0)
Metabolism and nutrition disorders	28 (13,7)	1 (1,0)
Hypokalaemia	17 (8,3)	1 (1,0)
Blood and lymphatic system disorders	27 (13,2)	3 (3,0)
Anaemia	27 (13,2)	3 (3,0)
Gastrointestinal disorders	17 (8,3)	3 (3,0)
Infections and infestations	12 (5,9)	1 (1,0)
<p>a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Komparatorarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 205	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 99
MONARCH plus		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^b	40 (19,5)	4 (4,0)
Investigations	13 (6,3)	0 (0)
Neutrophil count decreased	4 (2,0)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	3 (1,5)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1,0)	0 (0)
White blood cell count decreased	2 (1,0)	0 (0)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0,5)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	1 (0,5)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (2,4)	1 (1,0)
Pneumonitis	4 (2,0)	1 (1,0)
Dyspnoea	1 (0,5)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	5 (2,4)	0 (0)
Anaemia	4 (2,0)	0 (0)
Febrile neutropenia	1 (0,5)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	3 (1,5)	1 (1,0)
Malaise	2 (1,0)	0 (0)
Localised oedema	1 (0,5)	0 (0)
Death	0 (0,0)	1 (1,0)
Hepatobiliary disorders	3 (1,5)	0 (0)
Hepatic function abnormal	1 (0,5)	0 (0)
Hepatorenal syndrome	1 (0,5)	0 (0)
Liver injury	1 (0,5)	0 (0)
Infections and infestations	3 (1,5)	0 (0)
Lung infection	3 (1,5)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	3 (1,5)	0 (0)
Hypertriglyceridaemia	2 (1,0)	0 (0)
Hypokalaemia	1 (0,5)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (0,5)	0 (0)
Myocardial infarction	1 (0,5)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (0,5)	1 (1,0)
Vomiting	1 (0,5)	0 (0)
Small intestinal obstruction	0 (0)	1 (1,0)

Tabelle 28: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol (Studie MONARCH plus) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol N = 205	Placebo + Anastrozol oder Letrozol N = 99
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,5)	0 (0)
Myelodysplastic syndrome	1 (0,5)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,5)	0 (0)
Erythema multiforme	1 (0,5)	0 (0)
Vascular disorders	1 (0,5)	0 (0)
Embolism	1 (0,5)	0 (0)
Renal and urinary disorders	0 (0)	1 (1,0)
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (1,0)

a. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
b. Abbruch mindestens einer Therapiekomponente

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand von Auszügen aus der Fachinformation von Abemaciclib dargestellt.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie

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

Dauer der Behandlung

Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

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

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

Dosisanpassungen

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

Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Einnahme darf mit oder ohne Nahrungsmittel erfolgen. Es sollte nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

(zu weiteren Angaben siehe Fachinformation)

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

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

(zu weiteren Angaben siehe Fachinformation)

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

- Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

(zu weiteren Angaben siehe Fachinformation)

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Der Einsatz von Verzenios in der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels wird nicht empfohlen.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verzenios hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit Maschinen zu bedienen. Patientinnen sollten angewiesen werden, beim Steuern eines

Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls während der Behandlung mit Verzenios Fatigue oder Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

Neutropenie wurde studienübergreifend sehr häufig berichtet. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 wurde bei 45,1% der Patientinnen eine Neutropenie berichtet. Eine Abnahme der Neutrophilenzahl Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurde bei 28,2% der Patientinnen festgestellt, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant einnahmen.

Diarrhoe

Diarrhoe war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung. Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) ging die Diarrhoe auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

Erhöhte Aminotransferasen

In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 wurden bei Patientinnen, die Abemaciclib in Kombination mit Aromatasehemmern oder Fulvestrant erhielten, sehr häufig ALT- und AST-Erhöhungen berichtet (15,1% bzw. 14,2%). ALT- oder AST-Erhöhungen Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden) wurden bei 6,1% und 4,2% der Patientinnen berichtet.

Kreatinin

Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte. In den Studien MONARCH-2 und MONARCH-3 konnte bei 98,3% der Patientinnen ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte

(basierend auf Laborbefunden) festgestellt werden; davon hatten 1,9% der Patientinnen Erhöhungen Grad 3 oder 4. Es zeigte sich, dass Abemaciclib zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte durch Hemmung renaler tubulärer sekretorischer Transporter führte, ohne Einfluss auf die glomeruläre Filtration (gemessen anhand der Iohexol-Clearance) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). In klinischen Studien stiegen Kreatinin-Serumwerte im ersten Monat der Behandlung mit Abemaciclib und blieben während der Therapie zwar erhöht, aber stabil. Nach Therapieende waren sie reversibel und gingen nicht mit Veränderungen der Nierenfunktionsmarker wie Blutkonzentrationen von Harnstoff und Cystatin C oder der berechneten glomerulären Filtrationsrate auf Basis von Cystatin C einher.

Überdosierung

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.13
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.14
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile	II.19
II 3 Literatur.....	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.16

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDK	Cyclin-dependent Kinase (cyclinabhängige Kinase)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
NSAI	nicht steroidaler Aromatasehemmer
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
TMK	Tumorregister Mammakarzinom
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Brustkrebs stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation [1] ist Abemaciclib in der für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Kombination mit einem Aromatasehemmer angezeigt zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor(HR)-positivem, humanem-epidermalen-Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung ist ausschließlich die folgende Patientengruppe, für die der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) mit Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.12.2022 aussprach [2]: postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben. Dies entspricht der vom pU vorgenommenen Charakterisierung der Zielpopulation. Dabei bezieht sich die initiale endokrine Therapie auf das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium. Demnach sind auch Patientinnen von der Zielpopulation umfasst, die in früheren Stadien bereits eine endokrine Therapie erhalten hatten, nicht jedoch im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium.

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein ungedeckter therapeutischer Bedarf innerhalb der Gruppe der cyclin-abhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitoren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland	–	66 800–304 100
2	Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium	21,35–22,7	14 262–69 031
3	Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs	54–68	7701–46 941
4	Patientinnen in der Postmenopause	84	6469–39 430
5	Patientinnen, die eine endokrine Erstlinientherapie erhalten	83,3	5389–32 845
6	Patientinnen in der GKV	88,37	4762–29 026

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland

Um die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland zu schätzen, zieht der pU die gemeinsame Veröffentlichung Krebs in Deutschland für 2017/2018 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) [3] heran.

Für die untere Grenze zieht der pU die für das Jahr 2022 prognostizierte Inzidenz von 66 800 Frauen heran. Als obere Grenze wählt der pU die 5-Jahres-Prävalenz von 304 100 Frauen.

Schritt 2: Patientinnen im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium

Der pU schätzt sowohl die Anteile der Patientinnen, deren Brustkrebs sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Stadium befindet, als auch den Anteil der Patientinnen, deren Brustkrebs im Krankheitsverlauf in das metastasierte Stadium übergeht. Zur Operationalisierung des lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Brustkrebses zieht der pU die Stadien IIIC bzw. IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) heran.

Für die Anteilswerte in diesem Schritt liefert der pU sowohl eine untere als auch eine obere Grenze.

Untere Grenze*Anteil der Neuerkrankungen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs*

Für Patientinnen, deren Brustkrebs sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium IIIC befindet, entnimmt der pU dem Krebsregister Baden-Württemberg für das Jahr 2009 [4] einen Anteilswert von 3,6 %. Für die Ermittlung des Anteilswerts teilt der pU die Anzahl der Patientinnen mit Brustkrebs mit bekanntem Stadium IIIC (132) durch die Anzahl der Patientinnen mit bekanntem Stadium I bis IV (3687).

Für den Anteil der neu diagnostizierten Patientinnen, deren Brustkrebs sich zu diesem Zeitpunkt bereits im Stadium IV befindet, zitiert der pU Krebsregister mehrerer Bundesländer [4-8]. Laut pU beträgt der mittlere Anteilswert aus Angaben dieser Krebsregister 6,45 %.

Anteil des Übergangs ins metastasierte Stadium im Krankheitsverlauf

Für Patientinnen, deren Brustkrebs im Krankheitsverlauf in das Stadium IV übergeht, veranschlagt der pU einen Anteilswert von 11,3 %. Dieser Wert geht überwiegend aus den Daten des Tumorregisters München (TRM) [9] hervor und bezieht sich auf Patientinnen, bei denen es innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung zu einer Metastasierung gekommen ist.

Summe der Anteilswerte und Anwendung auf die Spanne aus Schritt 1

Der pU bildet die Summe der oben angegebenen Anteilswerte. Das Ergebnis (21,35 %) wendet er auf die untere Grenze aus Schritt 1 an.

Obere Grenze

Für die obere Grenze veranschlagt der pU für den Anteil der neu diagnostizierten Patientinnen, die sich zu diesem Zeitpunkt bereits im Stadium IV befinden, 7,8 %. Dieser Anteilswert basiert auf Angaben des Krebsregisters Schleswig-Holstein für die Jahre 2015 bis 2017 [10].

Die übrigen Anteilswerte zur unteren Grenze zieht der pU auch für die obere Grenze heran. Die entsprechende Summe der Anteilswerte ($3,6 \% + 7,8 \% + 11,3 \% = 22,7 \%$) wendet er auf die obere Grenze aus Schritt 1 an.

Schritt 3: Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs**Untere Grenze**

Für die Bestimmung der unteren Grenze des Anteils der Patientinnen, deren Brustkrebs HR-positiv und HER2-negativ ist, zieht der pU Ergebnisse einer prospektiven deutschen Kohortenstudie des Tumorregisters Mammakarzinom (TMK) von Fietz et al. [11] heran. Die Publikation enthält Angaben zu 1395 palliativ behandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die im Zeitraum der Jahre 2007 bis 2015 im TMK registriert wurden und deren Rezeptorstatus bekannt war. Bei 754 von ihnen war der Brustkrebs HR-

positiv und HER2-negativ. Den entsprechenden Anteilswert (54 %) wendet der pU auf die untere Grenze aus Schritt 2 an.

Obere Grenze

Für die Bestimmung der oberen Grenze des Anteils der Patientinnen, deren Brustkrebs HR-positiv und HER2-negativ ist, zieht der pU eine Auswertung von Hartkopf et al. [12] zu einem vom deutschen Forschungsnetzwerk PRAEGNANT aufgebauten multizentrischen Register heran, in dem 1401 Patientinnen mit fortgeschrittenem / metastasiertem Brustkrebs zwischen Juli 2014 und März 2017 eingeschlossen wurden. Bei 958 von ihnen war der Brustkrebs HR-positiv und HER2-negativ. Den entsprechenden Anteilswert (68 %) wendet der pU auf die obere Grenze aus Schritt 2 an.

Schritt 4: Patientinnen in der Postmenopause

Der vom pU für Patientinnen in der Postmenopause veranschlagte Anteilswert basiert auf einer Auswertung des ZfKD mit Datenstand 16.03.2021 für das Jahr 2017 [13]. Darin sind Brustkrebs-Fallzahlen (Inzidenz) für 5-Jahres-Altersintervalle angegeben. Der pU geht implizit davon aus, dass Patientinnen im Alter von 50 Jahren in die Menopause eintreten. Der Anteil dieser Patientinnen (Fallzahl: 56 539; eigene Berechnung) an allen (Fallzahl: 67 297) beträgt 84 %. Diesen Anteilswert wendet der pU auf die Spanne aus Schritt 3 an.

Schritt 5: Patientinnen, die eine endokrine Erstlinientherapie erhalten

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen, die eine endokrine Erstlinientherapie erhalten, zieht der pU eine weitere Auswertung von Engler et al. [14] zum PRAEGNANT-Register heran. Sie bezieht sich auf das Erstliniensetting bei 1908 Patientinnen mit HR-positivem und HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs, die zwischen Juli 2014 und April 2022 eingeschlossen wurden. Für Patientinnen, deren Erstlinientherapie im Jahr 2022 begonnen wurde, sind in der Publikation Anteilswerte von 72,2 % für die Kombination aus CDK4/6-Inhibitor und endokriner Therapie und 11,1 % für eine endokrine Monotherapie angegeben. Der pU summiert beide Anteilswerte und wendet das Ergebnis (83,3 %) auf die Spanne aus Schritt 4 an.

Schritt 6: Patientinnen in der GKV

Unter Annahme eines GKV-Anteils von 88,37 % [15] an den Patientinnen aus Schritt 5 ermittelt der pU eine Anzahl von 4762 bis 29 026 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Jedoch ist aus methodischen Gründen die untere Grenze der Patientenzahl unterschätzt und die obere mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 2: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium

Der vom pU veranschlagte Anteilswert der Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose ist unsicher. Zum einen weist die zitierte Auswertung für das Jahr 2009 eine eingeschränkte Aktualität auf, wodurch unklar ist, ob die Angaben auf die heutige Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind. Zum anderen wird in der zugrunde liegenden Quelle [4] auf ein erhebliches Verzerrungspotenzial hingewiesen, da unter anderem die Brustzentren zum Auswertungszeitpunkt noch nicht in die Meldepflicht einbezogen waren. Darüber hinaus lagen für 19,6 % der eingegangenen Meldungen keine Angaben zum UICC-Stadium vor.

Des Weiteren berücksichtigt der pU – im Gegensatz zu seinem Vorgehen bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs und wie bereits in einer früheren Dossierbewertung angemerkt [16] – nicht diejenigen Patientinnen, deren Brustkrebs im Verlauf durch eine Progression der Erkrankung in das Stadium IIIC eintritt.

Der Anteil der Patientinnen, deren Brustkrebs im Krankheitsverlauf in das Stadium IV übergeht, bezieht sich auf einen Zeitraum von 5 Jahren nach Diagnosestellung. Bei Betrachtung eines längeren Zeitraums ist von einem höheren Anteil auszugehen.

Untere Grenze

Die bereits genannten Aspekte führen zu einer Unterschätzung der unteren Grenze. Darüber hinaus ist unklar, über welchen Rechenweg der pU den Anteilswert der Patientinnen ermittelt, deren Brustkrebs sich bei Erstdiagnose bereits im Stadium IV befindet (6,45 %).

Obere Grenze

Der pU wendet für die obere Grenze (5-Jahres-Prävalenz) Anteilswerte an, deren Basis inzidente Patientinnen darstellen. Allerdings kann sich die Verteilung der Stadien bei Patientinnen, die in der 5-Jahres-Prävalenz erfasst werden, von der Verteilung bei neu erkrankten Patientinnen unterscheiden. Es liegen darüber hinaus sowohl die bereits genannten unterschätzenden (siehe Absatz 2 und 3 zu Schritt 2) als auch die folgenden überschätzenden Faktoren vor, die insgesamt zu einer Unsicherheit für die obere Grenze beitragen:

- Anwendung eines Progressionsanteils auf die 5-Jahres-Prävalenz
 - In der 5-Jahres-Prävalenz sind bereits Patientinnen mit einer progredienten Erkrankung enthalten. Somit kann eine Addition der Patientinnen mit Progression im Krankheitsverlauf zu einer Überschätzung führen.
 - Durch die Anwendung der über 5 Jahre kumulierten Inzidenz von Metastasen auf prävalente Patientinnen können auch Patientinnen mit einer Metastasierung erfasst worden sein, für die aufgrund der ungünstigen Prognose unklar ist, ob sie im aktuellen Jahr noch leben.

- Darüber hinaus wendet der pU auch auf Patientinnen, die bereits über Anteilswerte der Neuerkrankungen mit fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Brustkrebs gezählt wurden, einen Progressionsanteilswert an, der zu Doppelzählungen führt und somit zur Überschätzung beiträgt.
- Von der 5-Jahres-Prävalenz wurde nicht die Anzahl derjenigen Patientinnen abgezogen, die inzwischen durch eine erfolgreiche Therapie mit kurativem Ansatz geheilt wurden.

Zu Schritt 4: Postmenopause

Der Anteil der postmenopausalen Patientinnen kann überschätzt sein, da der pU vom Eintritt in die Menopause bei einem Patientenalter von 50 Jahren ausgeht, ein späterer Eintritt in die Menopause vom pU jedoch als Risikofaktor für die Entstehung des Brustkrebses angeführt wird [17].

Des Weiteren ist die Übertragbarkeit des Anteils auf Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom und auf die 5-Jahres-Prävalenz fraglich, weil der Anteil anhand der Altersverteilung aller neu an Brustkrebs erkrankten Patientinnen innerhalb von 1 Jahr ermittelt wurde.

Zu Schritt 5: endokrine Erstlinientherapie

Der für diesen Schritt vom pU veranschlagte Anteilswert bezieht sich auf Patientinnen, die eine endokrine Erstlinientherapie begonnen. Es ist unklar, inwieweit sich dieser Anteilswert auf die initiale endokrine Therapie unabhängig von der Therapielinie übertragen lässt. Dies betrifft beispielsweise Patientinnen, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium bisher ausschließlich chemotherapeutisch behandelt wurden und bei denen die initiale endokrine Therapie in der 2. oder einer späteren Therapielinie erfolgt. Weiterhin ist unklar, inwieweit der Anteilswert, der sich auf Patientinnen unabhängig vom Menopausenstatus bezieht, auf Patientinnen in der Postmenopause übertragbar ist.

Die Einschränkung auf Patientinnen mit bereits erhaltener endokriner Therapie ist für die untere Grenze vertretbar, da die Einleitung einer endokrinen Therapie impliziert, dass diese auch für die betroffenen Patientinnen infrage kam. Die Zielpopulation umfasst jedoch auch Patientinnen, für die diese Therapie infrage kommt, die sie jedoch noch nicht erhalten haben. Andererseits sind – abweichend vom Vorgehen des pU – für die obere Grenze Patientinnen auszuschließen, die bereits in einem früheren Jahr eine initiale endokrine Therapie erhalten haben und somit im Betrachtungsjahr nicht mehr Teil der Zielpopulation sind.

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu früheren Verfahren

Für die GKV-Zielpopulation wurde vom G-BA zuletzt für die betreffende Fragestellung in mehreren Verfahren (u. a. [18,19]) eine Spanne von ca. 7400 bis 34 790 Patientinnen angegeben. Die Spanne basiert auf Daten aus einem Verfahren zu Palbociclib aus dem Jahr

2016 bzw. 2017 [20-22]. Die maßgeblichen Gründe für die Abweichung der vom pU angegebenen Spanne (4762 bis 29 026 Patientinnen) sind aktuellere Daten zu den Schritten 1 bis 4 sowie die Einschränkung auf Patientinnen mit einer erfolgten initialen endokrinen Erstlinientherapie in Schritt 5.

Die untere Grenze (4762 Patientinnen) stellt eine Unterschätzung dar, da in der weiteren Herleitung Patientinnen nicht berücksichtigt sind, deren Erstdiagnose mehr als 5 Jahre zurückliegt und / oder deren Brustkrebs im Verlauf durch eine Progression der Erkrankung in das Stadium IIIC eintritt und / oder deren initiale endokrine Therapie ab der Zweitlinie erfolgt. Somit stellt die beschlossene untere Grenze von ca. 7400 Patientinnen eine bessere Schätzung dar als die vom pU angegebene untere Grenze.

Wird für die obere Grenze die Einschränkung in Schritt 5 auf Patientinnen mit einer erfolgten initialen endokrinen Erstlinientherapie nicht vorgenommen, so liegt die obere Grenze nahe bei der beschlossenen oberen Grenze, die den oben beschriebenen Unsicherheiten auch in höherem Maße Rechnung trägt. Aus den oben genannten Gründen und in Ermangelung geeigneterer Daten stellt die vom G-BA angegebene Spanne (ca. 7400 bis 34 790 Patientinnen) somit eine bessere Schätzung für die GKV-Zielpopulation dar als die vom pU angegebene Spanne. Der G-BA weist in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Palbociclib [21] darauf hin, dass die Patientenzahlen, auf denen die oben genannte Spanne basiert, insbesondere hinsichtlich ihrer oberen Grenze mit großer Unsicherheit behaftet sind, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz (untere Grenze) als auch die Prävalenz (obere Grenze) übertragen wurde.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht für die Jahre 2023 bis 2027 von einer gleichbleibenden rohen Rate sowohl der Inzidenz als auch der 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebses aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben ^b	4762–29 026	<p>Die untere Grenze ist unterschätzt. Die obere Grenze ist mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die fehlende Berücksichtigung von Patientinnen, deren Brustkrebs im Verlauf in das Stadium IIIC eintritt, ▪ die Übertragung von Anteilswerten mit inzidenter Basis auf die Prävalenz und ▪ die Beschränkung auf Patientinnen mit erfolgter endokriner Erstlinientherapie sowohl für die untere als auch die obere Grenze.
<p>a. Angabe des pU b. Bezogen auf das lokal fortgeschrittene bzw. metastasierte Stadium. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine (ggf. weitere) endokrine Therapie für die Patientinnen angezeigt ist und keine Indikation für eine Chemotherapie oder (sekundäre) Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung besteht.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Anastrozol oder
- Letrozol oder
- Fulvestrant oder
- ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind, oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (NSAI) (Anastrozol, Letrozol) oder
- Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Der pU liefert Angaben separat je Wirkstoff, ohne sie bei Kombinationstherapien zusammenzuführen. In der vorliegenden Bewertung erfolgt je Kombinationstherapie eine Berücksichtigung der zugehörigen Wirkstoffe und Angaben des pU.

Für Aromatasehemmer sind die Kostenangaben des pU auf die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol beschränkt. Wird Abemaciclib mit einem anderen Aromatasehemmer kombiniert, so entstehen abweichende Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,23-28].

Da in der Fachinformation [1,23-28] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Fulvestrant trifft die vom pU berechnete Anzahl von 13 Behandlungstagen (Monotherapie sowie in Kombination mit Abemaciclib) bzw. 14 Behandlungstagen (in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib) pro Jahr auf das 1. Jahr zu. Je Folgejahr beträgt die Behandlungsdauer 12 Tage [1,23,25,26].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,23-28].

Für Fulvestrant trifft der vom pU veranschlagte Jahresverbrauch von 6500 mg (Monotherapie sowie in Kombination mit Abemaciclib) bzw. 7000 mg (in Kombination mit Ribociclib oder Palbociclib) pro Patientin auf das 1. Jahr zu. Je Folgejahr beträgt der Jahresverbrauch 6000 mg pro Patientin aufgrund der dann niedrigeren Anzahl der Behandlungstage (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnungen ausschließlich die Dosis von 20 mg täglich, da diese Dosis gemäß Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [28]. Der Fachinformation ist zusätzlich zu entnehmen, dass die Dosierung im Allgemeinen bei bis zu 40 mg täglich liegt. In diesem Fall kann der Verbrauch für Tamoxifen auch höher liegen als vom pU veranschlagt.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Abemaciclib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2022 wieder.

Für Anastrozol liefert der pU Angaben zur Packungsgröße 100 Filmtabletten. Die weiteren Angaben des pU für die Arzneimittelkosten pro Jahr legen jedoch nahe, dass er hierfür korrekt die wirtschaftlichere Packungsgröße 120 Filmtabletten herangezogen hat.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Er begründet dieses Vorgehen mit den Tragenden Gründen zu Beschlüssen des G-BA zu Palbociclib [29] und Ribociclib [30].

Es ist zu beachten, dass Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen anfallen, beispielsweise für die Überwachung des Blutbilds bei Tamoxifen [28] sowie zumindest im 1. Behandlungsjahr bei Palbociclib [23], Ribociclib [25] und Abemaciclib [1].

Für die übrigen Wirkstoffe stimmt das Vorgehen des pU, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, mit den Angaben in den Fachinformationen [24,26,27] überein.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Für Abemaciclib ermittelt der pU Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in Höhe von 23 637,40 €, die plausibel sind. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Wird Abemaciclib mit einem anderen Aromatasehemmer kombiniert, so entstehen abweichende Kosten.

Für Anastrozol und Letrozol sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin plausibel.

Für Fulvestrant sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich durch eine geringere Anzahl von Behandlungstagen (siehe Abschnitt II 2.1) niedrigere Jahrestherapiekosten.

Für Tamoxifen sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr für die Dosis von 20 mg täglich als untere Grenze plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [28] angegebenen Dosis von 40 mg entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Für Palbociclib und Ribociclib sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Abemaciclib + NSAI ^b	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	23 637,40	0	0	23 637,40	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Abemaciclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Wird Abemaciclib mit einem anderen Aromatasehemmer kombiniert, so entstehen abweichende Kosten.
Anastrozol		+ 179,51 bzw.	+ 0	+ 0	+ 179,51 bzw.	
Letrozol		+ 169,93			+ 169,93	
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Anastrozol	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben	179,51	0	0	179,51	Die Angaben sind plausibel.
Letrozol		169,93	0	0	169,93	
Fulvestrant ^c		2816,45	0	0	2816,45	Die Angaben sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten.
Tamoxifen ^{d, e}		72,12	0	0	72,12	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapienkosten in € ^a	Kommentar
Ribociclib + NSAID	siehe oben	29 658,81	0	0	29 658,81	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Ribociclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Anastrozol		+ 179,51 bzw.	+ 0	+ 0	+ 179,51 bzw.	
Letrozol		+ 169,93			+ 169,93	
Palbociclib + NSAID		30 196,27	0	0	30 196,27	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Palbociclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Anastrozol		+ 179,51 bzw.	+ 0	+ 0	+ 179,51 bzw.	
Letrozol		+ 169,93			+ 169,93	
Ribociclib + Fulvestrant	29 658,81 + 3033,10	0 + 0	0 + 0	29 658,81 + 3033,10	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich für Fulvestrant niedrigere Arzneimittelkosten. Für Ribociclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.	
Abemaciclib + Fulvestrant	23 637,40 + 2816,45	0 + 0	0 + 0	23 637,40 + 2816,45	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich für Fulvestrant niedrigere Arzneimittelkosten. Für Abemaciclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.	
Palbociclib + Fulvestrant	30 196,27 + 3033,10	0 + 0	0 + 0	30 196,27 + 3033,10	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich für Fulvestrant niedrigere Arzneimittelkosten. Für Palbociclib fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Für Aromatasehemmer sind die Kostenangaben des pU auf die Wirkstoffe Anastrozol und Letrozol beschränkt. c. in der Monotherapie ausschließlich für den östrogenrezeptorpositiven Brustkrebs zugelassen [26] d. wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind e. außerhalb der adjuvanten Therapie ausschließlich für den metastasierenden Brustkrebs zugelassen [28]</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidal Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Dies begründet der pU mit Unsicherheiten bezüglich der Patientenpräferenzen in der Praxis und den zukünftigen Versorgungsanteilen der unterschiedlichen CDK4/6-Inhibitoren. Allerdings zeigen laut pU Auswertungen des PRAEGNANT-Brustkrebsregisters, dass der Anteil der Frauen, die eine Chemotherapie oder eine endokrine Monotherapie erhalten, im Jahr 2022 stark gesunken ist.

Der pU gibt an, dass für Abemaciclib und für Aromatasehemmer Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile als Kontraindikation zu berücksichtigen sind [1,24,27]. Der pU rechnet aber nicht mit einem grundsätzlichen Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Verzenios 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit einem Aromatasehemmer). Vom 2. Mai 2019 [online]. [Zugriff: 07.11.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3767/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-400_BAnz.pdf.
3. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 07.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
4. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg 2009 [online]. 2012 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/user_upload/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
5. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Jahresbericht 2018 des Bayerischen Krebsregisters: Krebs in Bayern in den Jahren 2013 und 2014 [online]. 2018 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.lgl.bayern.de/publikationen/gesundheit/doc/lgl_jahresbericht_krebsregister_2018.pdf.
6. Epidemiologisches Krebsregister Saarland. Atlas der Inzidenz und Mortalität 1997 - 2006 und Bericht für die Jahre 2004 - 2006 [online]. 2009 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://krebsregister.saarland.de>.
7. Gemeinsames Krebsregister. Interaktiver Atlas der Krebsinzidenz für die Bundesländer, Landkreise und kreisfreien Städte in Ostdeutschland (GKR-Krebsatlas); Datenexport Diagnosejahre 1998-2015 Registrierungsstand 11/2017 [online]. 2017 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://www.gemeinsames-krebsregister.de/atlas/atlas.html>.
8. Hessisches Ministerium für Soziales und Integration. Krebs in Hessen 2020: Inzidenz- und Mortalitätsdaten 2016 [online]. 2020 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://hessisches-krebsregister.de/media/hessischer_krebsbericht_2020_1.pdf.

9. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) [online]. 2022 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
10. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein – Band 12 – Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2015 bis 2017, Dreijahresbericht [online]. 2021 [Zugriff: 31.08.2022]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht>.
11. Fietz T, Tesch H, Rauh J et al. Palliative systemic therapy and overall survival of 1,395 patients with advanced breast cancer - Results from the prospective German TMK cohort study. *Breast* 2017; 34: 122-130. <https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.05.014>.
12. Hartkopf AD, Huober J, Volz B et al. Treatment landscape of advanced breast cancer patients with hormone receptor positive HER2 negative tumors - Data from the German PRAEGNANT breast cancer registry. *Breast* 2018; 37: 42-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.002>.
13. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
14. Engler T, Fasching PA, Lüftner D et al. Implementation of CDK4/6 Inhibitors and its Influence on the Treatment Landscape of Advanced Breast Cancer Patients–Data from the Real-World Registry PRAEGNANT. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2022; 82(10): 1055-1067.
15. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: September 2022 [online]. [Zugriff: 04.10.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2022_q2/20220915_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q2-2022_300dpi_barrierefrei.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit einem Aromatasehemmer) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 06.02.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-72_Abemaciclib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
17. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48(3): 605-613.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4443/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Aromatasehemmer) [online]. 2022 [Zugriff: 13.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5773/2022-12-15_AM-RL-XII_Palbociclib_D-834.pdf.
20. Pfizer Pharma. Palbociclib (IBRANCE); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 28.02.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/269/#tab/dossier>.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib [online]. 2017 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib [online]. 2017 [Zugriff: 13.01.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf.
23. Pfizer Europe. Fachinformation Ibrance 75 mg / 100 mg / 125 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2022.
24. Novartis Pharma. Fachinformation Femara 2,5 mg Filmtabletten. Stand: Januar 2021.
25. Novartis Europharm. Fachinformation Kisqali 200 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022.
26. Onkosis. Fulvestrant 250mg [online]. 2022 [Zugriff: 16.01.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. Dr. Pflieger Arzneimittel. Fachinformation Anablock 1 mg Filmtabletten. Stand: Juli 2021.
28. AstraZeneca. Fachinformation Nolvadex, 20 mg Filmtabletten. Stand: März 2022.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant nach endokriner Therapie; Neubewertung nach Fristablauf) [online]. 2019 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf (Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant)) [online]. 2020 [Zugriff: 26.10.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf.