



IQWiG-Berichte – Nr. 1304

**Abemaciclib
(Mammakarzinom;
Kombination mit
Fulvestrant) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-153
Version: 1.0
Stand: 25.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-153

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

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Susanne Haag
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Dominik Schierbaum
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow

Schlagwörter:

Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT02107703, NCT02763566

Keywords

Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02107703, NCT02763566

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xviii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	15
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	17
2.3.1 Eingeschlossene Studien	17
2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie	19
2.4.1 Studiencharakteristika	19
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	34
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	34
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	38
2.4.2.3 Ergebnisse	40
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	46
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	47
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	47
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	51
2.5 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	52
2.5.1 Studiencharakteristika	52
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	58
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	58
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial	60
2.5.2.3 Ergebnisse	62
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	69
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	73
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	73
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	78

2.6	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	79
3	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie.....	81
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	81
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	81
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	81
3.1.3	Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	81
3.1.4	Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	84
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	84
3.2.1	Behandlungsdauer	85
3.2.2	Verbrauch	86
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	86
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	86
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	87
3.2.6	Versorgungsanteile	87
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	88
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	88
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	88
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	90
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	91
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
5	Literatur	100
Anhang A	Suchstrategien.....	107
Anhang B	Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) .	108
B.1	Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	108
B.1.1	MONARCH 2.....	108
B.1.1.1	Mortalität	108
B.1.1.2	Morbidität	109
B.1.1.3	Nebenwirkungen.....	110
B.1.2	MONARCH plus.....	115
B.1.2.1	Mortalität	115
B.1.2.2	Morbidität	116
B.1.2.3	Nebenwirkungen.....	116
B.2	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	119

B.2.1	MONARCH 2.....	120
B.2.2	MONARCH plus.....	127
B.3	Folgetherapien.....	131
B.3.1	MONARCH 2.....	131
B.3.2	MONARCH plus.....	131
B.4	Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	132
B.4.1	Tabellarische Darstellung der ergänzend dargestellten Endpunkte.....	132
B.4.2	Grafische Darstellung der ergänzend dargestellten Endpunkte (Kaplan-Meier- Kurven).....	137
B.4.2.1	MONARCH 2.....	137
B.4.2.2	MONARCH PLUS.....	149
B.4.2.3	Abbildungen selbst berechneter Metaanalysen.....	156
Anhang C	Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	157
C.1	Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....	157
C.1.1	MONARCH 2.....	157
C.1.1.1	Mortalität.....	157
C.1.1.2	Morbidität.....	158
C.1.1.3	Nebenwirkungen.....	159
C.1.2	MONARCH plus.....	163
C.1.2.1	Mortalität.....	163
C.1.2.2	Morbidität.....	163
C.1.2.3	Nebenwirkungen.....	164
C.2	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	167
C.2.1	MONARCH 2.....	168
C.2.2	MONARCH plus.....	174
C.3	Folgetherapien.....	178
C.3.1	MONARCH 2.....	178
C.3.2	MONARCH plus.....	178
C.4	Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	179
C.4.1	Tabellarische Darstellung der ergänzend dargestellten Endpunkte.....	179
C.4.2	Grafische Darstellung der ergänzend dargestellten Endpunkte (Kaplan-Meier- Kurven).....	184
C.4.2.1	MONARCH 2.....	184
C.4.2.2	MONARCH PLUS.....	196

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib	5
Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	14
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib	16
Tabelle 5: Studienpool – direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	18
Tabelle 6: Datenlage in der Nutzenbewertung.....	19
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant.....	20
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	23
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant.....	27
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	28
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)	31
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	33
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	35
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	39
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	41
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	48
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	51

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	53
Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	56
Tabelle 20: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)	59
Tabelle 21: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	61
Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	63
Tabelle 23: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	70
Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)	74
Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	78
Tabelle 26: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	79
Tabelle 27: Gegenüberstellung der Patientenzahlen in der GKV	83
Tabelle 28: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	89
Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	90
Tabelle 30: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	91
Tabelle 31: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	120
Tabelle 32: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	123
Tabelle 33: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	124

Tabelle 34: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	125
Tabelle 35: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	127
Tabelle 36: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	129
Tabelle 37: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	129
Tabelle 38: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	130
Tabelle 39: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (Studie MONARCH 2)	131
Tabelle 40: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (Studie MONARCH plus).....	131
Tabelle 41: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie).....	132
Tabelle 42: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)	168
Tabelle 43: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)	170
Tabelle 44: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	171
Tabelle 45: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	172
Tabelle 46: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)	174
Tabelle 47: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)	175

Tabelle 48: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	176
Tabelle 49: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	177
Tabelle 50: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (Studie MONARCH 2)	178
Tabelle 51: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (Studie MONARCH plus).....	178
Tabelle 52: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).....	179

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der systematisch verkürzten Beobachtungszeit für die patientenberichteten Endpunkte (exemplarisch erstellt basierend auf den Daten der Studie MONARCH 2, Fragestellung A1, Datenschnitt vom 20.06.2019)	36
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung A1 (MONARCH 2)	108
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (kombinierter Endpunkt: stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden oder Zunahme Schmerzmittelgebrauch um ≥ 1 Stufe), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	109
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	109
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	110
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs, Fragestellung A1 (MONARCH 2) ...	110
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	111
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs, Fragestellung A1 (MONARCH 2)	111
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	112
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	112
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	113
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	113
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	114
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	114
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	115
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung A1 (MONARCH plus)	115
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	116
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs, Fragestellung A1 (MONARCH plus)	116
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs, Fragestellung A1 (MONARCH plus)	117

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Fragestellung A1 (MONARCH plus)	117
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH plus).....	118
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH plus).....	118
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	137
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	138
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	138
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1(MONARCH 2).....	139
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	139
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	140
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	140
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	141
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	141
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	142
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	142
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 7 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	143

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	143
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 15 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	144
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	144
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	145
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	145
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	146
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	146
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	147
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2).....	147
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	148
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)	148
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	149
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus).....	149
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	150

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	150
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	151
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	151
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	152
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	152
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus).....	153
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus).....	153
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	154
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	154
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	155
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)	155
Abbildung 60: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel und Haenzel), Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1.....	156
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung B1 (MONARCH 2)	157
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (kombinierter Endpunkt: stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden oder Zunahme Schmerzmittelgebrauch um ≥ 1 Stufe), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	158
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	158

Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	159
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs, Fragestellung B1 (MONARCH 2)..	159
Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	160
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs, Fragestellung B1 (MONARCH 2)	160
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	161
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	161
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	162
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	162
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung B1 (MONARCH plus)	163
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	163
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs, Fragestellung B1 (MONARCH plus)	164
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs, Fragestellung B1 (MONARCH plus)	164
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Fragestellung B1 (MONARCH plus)	165
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	165
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	166
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	184
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	185
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	185
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	186

Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	186
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	187
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	187
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	188
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	188
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	189
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	189
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 7 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	190
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	190
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 15 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)	191
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	191
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	192
Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	192
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	193

Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	193
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	194
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	194
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2).....	195
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1.....	195
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	196
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	196
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	197
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	197
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	198
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	198
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	199
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	199
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	200

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	200
Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)	201
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus).....	201
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)	202
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)	202

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abemaciclib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits zu 2 früheren Zeitpunkten Dossiers zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Erstmals zum 01.11.2018. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.05.2019 eine Befristung für die Fragestellungen A1, B1 und B2 aus [1-4], da die Daten zum Gesamtüberleben in der Studie MONARCH 2 nur vorläufig waren und nur eine geringe Anzahl an Ereignissen für diesen Endpunkt vorlag. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 03.09.2020 eine erneute Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2021 für die Fragestellungen A1 und B1 aus [5,6]. Diese Befristung wurde auf Antrag des pU auf den 01.12.2021 verlängert [7,8]. 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 Fulvestrant 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 Fulvestrant 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 aus der MONARCH plus-Studie eine Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen A1 und B1 fehlte. Außerdem standen finale Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie MONARCH plus noch aus. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf die Fragestellungen A1 und B1.

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen,

die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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.

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.

1.2 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [9]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; 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 [10]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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 Nutzenbewertung

2.1 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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.12.2021 übermittelt.

Die Befristung erfolgte, da aus der MONARCH plus-Studie eine Aufbereitung der vorhandenen Evidenz für die Teilpopulationen A1 und B1 fehlte. Außerdem standen finale Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie MONARCH plus noch aus. Die aktuelle Nutzenbewertung bezieht sich auftragsgemäß ausschließlich auf die Fragestellungen A1 und B1.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktor-rezeptor-2(HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie der Patientinnen verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf die in Tabelle 2 dargestellten 2 Fragestellungen A1 und B1 (Benennung gemäß Vorbewertungen).

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<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 ▪ Abemaciclib 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 ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c oder
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^d ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist oder Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Abemaciclib 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 ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. 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 den Vorbewertungen geändert und umfasst aktuell alle zugelassenen Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren</p> <p>d. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigen würde, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</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 benennt Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellungen A1 und B1 und folgt somit der Festlegung des G-BA. Allerdings ist Fulvestrant für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (B1), nur nach einer Vorbehandlung mit einer Antiöstrogen-Therapie zugelassen. Entsprechend dem Hinweis des G-BA werden für die Fragestellung B1 auch solche Studien zum Vergleich mit Fulvestrant herangezogen, in denen Patientinnen zuvor mit Aromatasehemmern vorbehandelt wurden.

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.

Ergebnisse (Fragestellung A1 und B1)

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool umfasst die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus. Für die Bewertung der Fragestellungen A1 und B1 wird jeweils eine Teilpopulation der Studien eingeschlossen.

Studie MONARCH 2

Bei der Studie MONARCH 2 handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+ Placebo) verglichen wird. In die Studie wurden Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs unabhängig von ihrem Menopausestatus eingeschlossen, die entweder zuvor noch keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden.

Insgesamt wurden 713 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Von diesen sind 374 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie) und 210 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) relevant.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs (unerwünschte Ereignisse).

Bei der MONARCH 2-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie (geplantes Studienende: Januar 2024). Bisher liegen 3 Datenschnitte vor.

Studie MONARCH plus

Bei der Studie MONARCH plus (Kohorte B) handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+ Placebo) verglichen wird. Die Studie wurde überwiegend in Asien durchgeführt.

In die Studie wurden ausschließlich 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.

Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Von diesen sind 121 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie) und 36 Patientinnen für die Bewertung der Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) relevant.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Bei der MONARCH plus-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 2 Datenschnitte vor.

Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit (Fragestellung A1, Fragestellung B1)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird für die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Bei allen weiteren Endpunkten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als hoch bewertet.

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Skalen des EORTC sowie EQ-5D VAS)

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ um 10 Punkte (EORTC) bzw. 7, 10 oder 15 Punkte (EQ-5D VAS) ohne nachfolgende Verbesserung.

In der vorliegenden Datensituation ergibt sich zum einen das Problem, dass die Beobachtungszeit der patientenberichteten Endpunkte nur einen sehr kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit abdeckt (Abbruch der Beobachtung mit dem Behandlungsende). Es ist daher nicht sachgerecht, in dieser Situation von einer „dauerhaften Verschlechterung“ zu sprechen. Vielmehr handelt es sich hierbei nur um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum bestätigte Verschlechterung.

Zum anderen ergibt sich aufgrund deutlicher Unterschieden der Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen, dass die vorliegenden Auswertungen ohne weitere Informationen nicht interpretierbar sind. Um die Daten zu patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können, wären zusätzlich Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten erstmaligen Verschlechterung notwendig.

Ergebnisse für die Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) zeigt sich in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 [EORTC QLQ-C30] und EORTC Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23 [QLQ-BR23] (Symptomskalen)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und den EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23

(Funktionsskalen) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs).

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich in beiden Studien bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf fast ausschließlich im Interventionsarm zeigt, liegt für diesen Endpunkt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Anämie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs)

Für die spezifischen UEs Anämie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Ergebnisse (Fragestellung B1): postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben*Mortalität**Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Art der Erkrankung vor. Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen mit viszerale Metastasen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen mit nicht viszerale Metastasen gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Morbidität**Schmerz*

Für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) zeigt sich in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt für die Komponente Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), die in beiden Studien erhoben wurde, eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es ergibt sich bei Patientinnen ≥ 65 Jahre für diese Komponente ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es für diese Komponente hingegen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den kombinierten Endpunkt sowie die Einzelkomponente Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und den EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Die Ereignisraten im Interventionsarm (7 Ereignisse) der Studie MONARCH plus unterstützen jedoch das Ergebnis der MONARCH 2. Daraus ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Da in der Studie MONARCH plus bei Patientinnen ≥ 65 Jahre im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse nicht sinnvoll durchführbar. In der MONARCH 2-Studie zeigt sich bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Basierend auf diesen Daten ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich basierend auf den Daten der Metaanalyse der beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

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 Fulvestrant im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie)

In der Gesamtschau zeigen sich, basierend auf den Ergebnissen der Studien MONARCH 2 und der MONARCH plus, ausschließlich negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Diese beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis

zum Behandlungsende. Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar.

In der vorliegenden Datensituation besteht insbesondere eine Unsicherheit dahin gehend, ob adäquate Analysen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Gesamtabwägung zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant beeinflussen würden.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit und des knapp statistisch nicht signifikanten Ergebnisses des Gesamtüberlebens ergibt sich für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initial endokriner Therapie (Fragestellung A1) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten).

In der Gesamtschau zeigen sich, basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie und der MONARCH plus-Studie, positive und negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Dabei liegen nur für die Gesamtmortalität Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Der positive Effekt im Endpunkt Schmerz sowie die negativen Effekte bei schweren und nicht schweren Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum. Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar und liegen zudem ebenfalls nur für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor.

Für Patientinnen mit viszerale Metastasen maßgeblich ist ein Beleg für einen positiven Effekt mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die deutlich negativen Effekte bei den schweren Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt im Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage. Insgesamt ergibt sich für Patientinnen mit viszerale Metastasen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Für Patientinnen mit nicht viszerale Metastasen verbleiben neben einem positiven Effekt im Endpunkt Schmerz (beschränkt auf ältere Patientinnen) vor allem negative Effekte, insbesondere bei schweren Nebenwirkungen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ Fulvestrant oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist oder. ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	<p>Patientinnen mit viszeralen Metastasen: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen^{c, d}</p> <p>Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen^{c, d}</p>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine 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. In die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Der Zusatznutzen bzw. geringere Nutzen besteht ausschließlich gegenüber Fulvestrant, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs.

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

Der G-BA hat in Abhängigkeit von der Therapielinie der Patientinnen verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß der Befristung des G-BA ausschließlich auf die in Tabelle 4 dargestellten 2 Fragestellungen A1 und B1 (Benennung gemäß Vorbewertungen [11,12]).

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b		
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<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 ▪ Abemaciclib 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 ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung^d oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol)^c oder ▪ Abemaciclib 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 ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. 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 den Vorbewertungen geändert und umfasst aktuell alle zugelassenen Kombinationstherapien eines Aromatasehemmers oder Fulvestrant mit CDK4/6-Inhibitoren</p> <p>d. Die Zulassung von Fulvestrant sieht einen Einsatz im Anwendungsgebiet nur nach vorangegangener Antiöstrogenbehandlung vor [13]. Diesbezüglich besteht eine Diskrepanz zu der in Leitlinien empfohlenen sowie in der Versorgung etablierten Anwendung von Fulvestrant, die nicht ausschließlich auf eine vorausgegangene Therapie mit Antiöstrogenen, sondern auch auf eine vorausgegangene Therapie mit Aromatasehemmern abstellen. In dieser besonderen Therapie- und Versorgungssituation sieht der G-BA einen hinreichenden medizinischen Sachgrund, der es im vorliegenden Fall trotz verbleibender Unsicherheiten rechtfertigen würde, Fulvestrant als hinreichend geeigneten Komparator zu berücksichtigen. Es wird vorausgesetzt, dass in Bezug auf die zur initialen endokrinen Therapie eingesetzten Wirkstoffe ein Behandlungswechsel stattgefunden hat.</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 benennt Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Fragestellungen A1 und B1 und folgt somit der Festlegung des G-BA. Allerdings ist Fulvestrant für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben (B1), nur nach einer Vorbehandlung mit einer Antiöstrogen-Therapie zugelassen [13]. Entsprechend dem Hinweis des G-BA werden für die Fragestellung B1 auch solche Studien zum Vergleich mit Fulvestrant herangezogen, in denen Patientinnen zuvor mit Aromatasehemmern vorbehandelt wurden (siehe auch Dossierbewertungen A20-32, Abschnitt 2.5.1 [12] bzw. die Tragenden Gründe des G-BA zur Nutzenbewertung A18-73 [1]).

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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abemaciclib (Stand zum 01.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Abemaciclib (letzte Suche am 01.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Abemaciclib (letzte Suche am 01.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Abemaciclib (letzte Suche am 01.09.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Abemaciclib (letzte Suche am 10.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

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)	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
I3Y-MC-JPBL (MONARCH 2 ^d)	ja	ja	nein	ja [14]	ja [15-17]	ja [11,12,18-30]
I3Y-CR-JPBQ (MONARCH plus ^d)	nein	ja	nein	ja [31] ^e	ja [32]	ja [12,33]
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>c. Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA sowie weitere öffentlich verfügbare Dokumente zu den Studien MONARCH 2 bzw. MONARCH plus.</p> <p>d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>e. Das Zitat bezieht sich auf den Studienbericht für den 1. Datenschnitt (29.03.2019). Der Studienbericht des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Datenschnitts (18.05.2020) lag zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht in englischer Sprache vor.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit demjenigen des pU überein. Gemäß der Befristungsaufgabe des G-BA berücksichtigt der pU neben der Studie MONARCH 2 auch die Studie MONARCH plus in seiner Bewertung und prüft im Zusammenhang mit der erneuten Einreichung die Möglichkeit einer metaanalytischen Zusammenfassung der Studien, sofern keine entscheidenden Gründe dagegensprechen. Beide Studien sind aus den vorangegangenen Bewertungen bekannt [11,12].

Tabelle 6 zeigt die Datenlage, die sich basierend auf den relevanten Studien MONARCH 2 und MONARCH plus insgesamt für die Nutzenbewertung ergibt.

Tabelle 6: Datenlage in der Nutzenbewertung

Fragestellung	Indikation	relevante Daten für die Nutzenbewertung	Abschnitt in der Nutzenbewertung
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH 2 ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH plus 	Bewertung in Abschnitt 2.4
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH 2^a ▪ Teilpopulation der Studie MONARCH plus^a 	Bewertung in Abschnitt 2.5
<p>a. Der G-BA bewertet Fulvestrant in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation als hinreichend geeigneten Komparator (siehe die Tragenden Gründe des G-BA zur Nutzenbewertung A18-73 [1]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor</p>			

2.4 Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie

Die Angaben zur Informationsbeschaffung und zu dem für diese Fragestellung A1 relevanten Studienpool befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung.

2.4.1 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONARCH 2	RCT, parallel, doppel- blind	Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem lokal fortgeschritte- nem oder metastasiertem Brustkrebs ^b , sowie einem ECOG-PS ≤ 1	Abemaciclib + Fulvestrant (N = 446) ^c Placebo + Fulvestrant (N = 223) ^c Davon relevante Teilpopulationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ postmenopausal, initiale endokrine Therapie (A1) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = 246) ▫ Placebo + Fulvestrant (n = 128) ▪ postmenopausal, nach Progress unter endokriner Therapie (B1) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = 144) ▫ Placebo + Fulvestrant (n = 66) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 28 Tage ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientinnen oder des Sponsors ▪ Beobachtung^d: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie 	145 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Mexico, Polen, Puerto Rico, Republik Korea, Rumänien, Russland, Schweiz, Spanien, Taiwan, USA 08/2014–laufend <ul style="list-style-type: none"> ▪ 14.02.2017: Interimsanalyse, geplant nach 378 PFS-Ereignissen ▪ 20.06.2019: Interimsanalyse (vom pU als finaler Datenschnitt bezeichnet), geplant nach 331 Todesfällen^e 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: PFS ▪ sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (mehreseitige 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, doppel- blind	postmenopausale Frauen mit HR- positivem, HER2-negativem lokal fortgeschritte- nem oder metastasiertem Brustkrebs ^b , sowie einem ECOG-PS ≤ 1	Abemaciclib + Fulvestrant (N = 104) ^f Placebo + Fulvestrant (N = 53) ^f Davon relevante Teilpopulationen: ▪ postmenopausal, initiale endokrine Therapie (A1) ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = 81) ▫ Placebo + Fulvestrant (n = 40) ▪ postmenopausal, nach Progress unter endokriner Therapie (B1) ▫ Abemaciclib + Fulvestrant (n = 23) ▫ Placebo + Fulvestrant (n = 13)	▪ Screening: bis zu 28 Tage ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, Teilnahme an einer anderen Studie oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientinnen oder des Sponsors ▪ Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studien- teilnahme oder Ende der Studie	45 Studienzentren in Brasilien, China, Indien und Südafrika 12/2016–laufend ▪ 29.03.2019: Interimsanalyse ▪ 18.05.2020: finale Analyse ^g	▪ primär: PFS ▪ sekundär: Gesamt- überleben, Symptomatik, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant (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. Eingeschlossen wurden Patientinnen mit einer initialen endokrinen Therapie oder nach vorangegangener endokriner Therapie (jeweils bezogen auf das fortgeschrittene Stadium). Der Tumor sollte für eine Resektion oder Strahlentherapie mit kurativer Intention nicht geeignet sein.</p> <p>c. Die Patientenzahlen beziehen sich auf die ITT-Population (in der ITT-Population sind die 44 endokrin-naiven Patientinnen nicht enthalten). In die Studie wurden zunächst Frauen eingeschlossen, die entweder zuvor keine endokrine Therapie erhalten haben oder bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Durch die Protokolländerung vom 30.03.2015 wurden Frauen von der Teilnahme ausgeschlossen, die zu keinem vorherigen Zeitpunkt eine endokrine Therapie erhalten hatten (endokrin-naive Patientinnen). Vor dieser Protokolländerung waren bereits 44 endokrin-naive Patientinnen eingeschlossen worden, die überwiegend der Fragestellung A1 zuzuordnen sind. Der pU berücksichtigt diese Patientinnen, basierend auf dem G-BA-Beschluss zur ersten Nutzenbewertung von Abemaciclib, im vorliegenden Dossier bei der Auswertung der Teilpopulationen [22].</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben</p> <p>e. Für die vorliegende Nutzenbewertung relevanter Datenschnitt (identisch mit dem Datenschnitt zur Dossierbewertung A20-32 [12]). Es handelt sich hierbei um den gemäß Studienunterlagen geplanten finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben. Der pU macht keine Angaben dazu, ob für die noch laufende Studie darüber hinaus weitere Auswertungen geplant sind.</p> <p>f. Die MONARCH plus-Studie untersucht 2 verschiedene Kohorten: Kohorte A (Abemaciclib + Anastrozol oder Letrozol vs. Placebo + Anastrozol oder Letrozol) und Kohorte B (Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant). Hier wird nur die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Kohorte B aufgeführt.</p> <p>g. Für die vorliegende Nutzenbewertung relevanter Datenschnitt.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; n: relevante Teilpopulation; ITT: Intention to treat; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
MONARCH 2	Abemaciclib 150 mg ^a oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage +	Placebo ^a oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage +
	Fulvestrant 500 mg i. m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen	Fulvestrant 500 mg i. m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen
<p>Dosisanpassungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib / Placebo: <ul style="list-style-type: none"> ▫ beim Auftreten von Toxizitäten waren Dosisreduktionen (zuerst auf 100 mg und nachfolgend auf 50 mg, jeweils 2-mal täglich) oder ein Behandlungsabbruch unter Weiterführung von Fulvestrant möglich^b ▪ Fulvestrant: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Reduktion auf 250 mg bei Patientinnen mit moderater Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh Klasse B) ▫ beim Auftreten von Toxizitäten Verschiebung der Gabe (oder des Zyklus) um bis zu 14 Tage^c oder Behandlungsabbruch unter Weiterführung von Abemaciclib / Placebo möglich 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie ▪ vorhergehende Krebstherapien (insbesondere Aromatasehemmer, Antiöstrogene, Chemotherapie, Strahlentherapie und Immuntherapie) mussten beendet (≥ 21 Tage für myelosuppressive Therapien oder 14 Tage für nicht myelosuppressive Therapien) und akute Wirkungen abgeklungen sein (ausgenommen Alopezie und periphere Neuropathie) <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vorhergehende Chemotherapie (außer adjuvant oder neoadjuvant) oder Behandlung mit Fulvestrant, Everolimus oder einem CDK4- oder CDK6-Inhibitor ▪ autologe oder allogene Stammzellentransplantation <p>Erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliche supportive Therapie zur Maximierung der Lebensqualität ▪ Dexamethason (möglichst ≤ 7 Tage) ▪ unterstützende Maßnahmen und Informationen zur Behandlung von Diarrhöen ▪ Bisphosphate oder zugelassene RANK-Liganden (z. B. Denosumab) für Patientinnen mit Knochenmetastasen, sofern die Behandlung mindestens 7 Tage vor Randomisierung begonnen hat <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Krebstherapien (einschließlich Aromatasehemmer, Antiöstrogene [neben Fulvestrant], Chemotherapie, Strahlentherapie^d und Immuntherapie) ▪ Megestrolacetat (als appetitanregendes Mittel) ▪ Induktoren sowie starke Inhibitoren von CYP3A 		
MONARCH plus	Abemaciclib, 150 mg oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage +	Placebo, oral, 2-mal täglich (alle 12 Stunden), Zyklusdauer: 28 Tage +
	Fulvestrant, 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen	Fulvestrant 500 mg i.m. an Tag 1 und 15 im 1. Zyklus und an Tag 1 der folgenden Zyklen
siehe MONARCH 2 ^e		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Gemäß dem initialen Studienprotokoll betrug die Startdosis von Abemaciclib / Placebo 200 mg. Mit einer Protokolländerung vom 12.01.2015 wurde die Startdosis für alle Studienteilnehmerinnen auf 150 mg reduziert. Patientinnen, die zu diesem Zeitpunkt 200 mg Abemaciclib erhielten (betrifft 178 Patientinnen), reduzierten die Dosis auf 150 mg.</p> <p>b. Die Entscheidung wurde abhängig vom Schweregrad und der Art der Toxizität (hämatologisch, nicht hämatologisch, Diarrhö, ALT erhöht) gemäß Studienprotokoll getroffen.</p> <p>c. Nach Rücksprache mit dem Sponsor konnte in besonderen Situationen auch eine Verschiebung um > 14 Tage erfolgen.</p> <p>d. Eine Operation mit anschließender Strahlentherapie war im Falle einer durch die Studienbehandlung erreichten Operabilität des lokal fortgeschrittenen Brustkrebs erlaubt.</p> <p>e. Die Dosisanpassungen sowie erlaubte und nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlungen in der Studie MONARCH plus weisen gegenüber den Vorgaben in der Studie MONARCH 2 keine relevanten Unterschiede auf.</p> <p>ALT: Alaninaminotransferase; CDK: cyclinabhängige Kinase; CYP: Cytochrom P450; RANK: Receptor activator of nuclear factor kappa-B; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Studie MONARCH 2

Bei der Studie MONARCH 2 handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant verglichen wird. In die Studie wurden Frauen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positivem und HER2-negativem Brustkrebs unabhängig von ihrem Menopausenstatus eingeschlossen. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 713 Patientinnen in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte dabei stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen, nur Knochenmetastasen, andere) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär, sekundär und vor dem Aufnahmestopp von endokrinen Patientinnen zusätzlich: nicht endokrin-vorbehandelt).

Die Anwendung von Abemaciclib sowie Fulvestrant in der Studie MONARCH 2 entspricht weitgehend den Angaben der jeweiligen Fachinformationen [13,34]. Es ergeben sich zwar Abweichungen hinsichtlich der im initialen Studienprotokoll vorgesehenen Abemaciclib-Startdosis (200 mg statt 150 mg) sowie der teilweise nicht zulassungsgemäßen Vorbehandlung beim Einsatz von Fulvestrant, dies hat jedoch analog zu den vorherigen Verfahren für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen (siehe Ausführungen Abschnitt 2.4.1 der Dossierbewertung A20-32 [12] bzw. die Tragenden Gründe des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren A18-73 [1]).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgt bis zur Krankheitsprogression oder dem Abbruch aus anderen Gründen (beispielsweise unerwünschte Ereignisse [UEs] oder Entscheidung der Patientin). Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen in beiden

Studienarmen eine Folgetherapie beginnen. Ein Behandlungswechsel von Placebo auf Abemaciclib ist nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH 2 ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Für die Bewertung der Fragestellung A1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH 2-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist für die Bewertung der Fragestellung A1 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die noch keine endokrine Therapie bezogen auf das fortgeschrittene Krankheitsstadium erhalten haben (siehe Abschnitt 2.2). Dies betrifft 374 (52,5 %) der insgesamt 713 Patientinnen, wobei 246 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und 128 Patientinnen mit Fulvestrant (+ Placebo) behandelt wurden. Der pU legt analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung Auswertungen dieser Teilpopulation in seinem Dossier vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Gemäß den Ausführungen des pU im Dossier wurde der finale Datenschnitt für die Studie MONARCH 2 bereits durchgeführt. Insgesamt liegen damit die aus der vorangegangenen Nutzenbewertung bekannten 3 Datenschnitte vor.

- 1. Datenschnitt: geplante Interimsanalyse nach 265 Progression-free Survival(PFS)-Ereignissen
- 2. Datenschnitt (14.02.2017): geplante Interimsanalyse nach 378 PFS-Ereignissen; Gegenstand der Erstbewertung
- 3. Datenschnitt (20.06.2019): Analyse nach 331 Todesfällen, geplant als finale Analyse (sofern das Ergebnis zum Gesamtüberleben statistisch signifikant war). Der Datenschnitt ist identisch mit dem in der Dossierbewertung A20-32 relevanten Datenschnitt [12].

Die Studie ist noch laufend [15]. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung die Ergebnisse des 3. Datenschnitt relevant. Es handelt sich hierbei um den gemäß Studienunterlagen geplanten finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben. Der pU macht keine Angaben dazu, ob für die noch laufende Studie darüber hinaus weitere Auswertungen geplant sind.

Studie MONARCH plus

Bei der Studie MONARCH plus (Kohorte B) handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant direkt mit Fulvestrant (+ Placebo) verglichen wird. Die Studie wurde überwiegend in Asien durchgeführt und ist die für China zulassungsbegründende Studie.

In die Studie wurden ausschließlich 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. Die Patientinnen mussten zu Studieneintritt einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen.

Insgesamt wurden 157 Patientinnen in die für die Nutzenbewertung relevante Kohorte B der Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Dabei wurden 104 Patientinnen dem Interventionsarm und 53 Patientinnen dem Kontrollarm zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen) und Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär).

Die Anwendung von Abemaciclib sowie Fulvestrant in der Studie MONARCH plus entspricht den Angaben der jeweiligen Fachinformationen [13,34]. Es ergibt sich zwar eine Abweichungen hinsichtlich der teilweise nicht zulassungsgemäßen Vorbehandlung beim Einsatz von Fulvestrant (siehe Tabelle 10, vorangegangene antiöstrogene Therapie), dies hat jedoch analog zu den vorherigen Verfahren für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenzen, da der G-BA Fulvestrant in dieser Therapiesituation ohne Einschränkung als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat (siehe beispielsweise die Tragenden Gründe des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren A18-73 [1]).

Primärer Endpunkt der Studie MONARCH plus ist das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Für die Bewertung der Fragestellung A1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH plus-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist für die Bewertung der Fragestellung A1 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die noch keine endokrine Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 2.2). Der pU legt in dem aktuellen Dossier erstmalig Auswertungen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Für die Fragestellung A1 sind 121 (77,1 %) der insgesamt 157 Patientinnen relevant, wobei 81 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und 40 Patientinnen mit Fulvestrant (+ Placebo) behandelt wurden.

Datenschnitte

Für die Studie MONARCH plus liegen 2 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (29.03.2019): geplante Interimsanalyse nach 119 PFS-Ereignissen (in der Kohorte A der Studie)
- 2. Datenschnitt (18.05.2020): finale Analyse (weitere Datenschnitte sind nicht geplant)

Die Studie ist noch laufend [32]. Für die vorliegende Bewertung sind die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (finale Analyse) relevant.

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
MONARCH 2	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	bis 30 Tage nach Behandlungsende
Schmerz (mBPI-SF)	bis 30 Tage nach Behandlungsende
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	bis 30 Tage nach Behandlungsende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	bis 30 Tage nach Behandlungsende
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a
MONARCH plus	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Studienende
Morbidität	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis 30 Tage nach Behandlungsende
Schmerz (mBPI-SF)	bis 30 Tage nach Behandlungsende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 30 Tage nach Behandlungsende
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^a
a. SUEs, die mit der Studienmedikation oder mit einer im Protokoll vorgegebenen Prozedur in Verbindung gebracht werden, werden bis zum Tod oder Studienende beobachtet (Langzeitnachbeobachtung).	
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-short Form; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Die geplante Dauer der Nachbeobachtung ist in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus identisch und wird daher nachfolgend gemeinsam beschrieben.

Lediglich das Gesamtüberleben wird in den Studien bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind jeweils systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher nur Daten für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Daten über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben fehlen.

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen (Fragestellung A1) in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MONARCH 2		MONARCH plus	
	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 246	Placebo + Fulvestrant N ^a = 128	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 81	Placebo + Fulvestrant N ^a = 40
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0	100 / 0	100 / 0
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	64 (9)	59 (8)	59 (10)
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	147 (60)	72 (56)	62 (77)	30 (75)
≥ 65 Jahre	99 (40)	56 (44)	19 (23)	10 (25)
Abstammung, n (%)				
kaukasisch	155 (63)	80 (63)	6 (7)	4 (10)
asiatisch	58 (24)	32 (25)	73 (90)	35 (88)
sonstige	33 (13) ^{b, c}	16 (13) ^{b, c}	2 (2) ^{c, d}	1 (3) ^d
Region, n (%)				
Europa	97 (39)	57 (45)	–	–
Nordamerika	93 (38)	39 (30)	–	–
Südamerika	–	–	8 (10)	5 (13)
Asien	56 (23)	32 (25)	73 (90)	34 (85)
Afrika	–	–	0 (0)	1 (3)
Startdosis, n (%)				
150 mg Abemaciclib pro Gabe	170 (69)	87 (68)	81 (100)	40 (100)
200 mg Abemaciclib pro Gabe	76 (31)	41 (32)	–	–
ECOG-PS, n (%)				
0	136 (55)	74 (58)	27 (33)	14 (35)
1	110 (45)	54 (42)	54 (67)	26 (65)
Art der Erkrankung, n (%)				
viszerale Metastasen	131 (53)	80 (63)	47 (58)	21 (53)
nicht viszerale Metastasen	115 (47) ^c	48 (38) ^c	34 (42)	19 (48)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MONARCH 2		MONARCH plus	
	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 246	Placebo + Fulvestrant N ^a = 128	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 81	Placebo + Fulvestrant N ^a = 40
Sensitivität gegenüber endokriner Therapie, n (%)				
primäre Resistenz	57 (23)	35 (27)	30 (37)	17 (43)
sekundäre Resistenz	169 (69)	79 (62)	51 (63)	23 (58)
nicht vorthapiert	20 (8)	14 (11)	–	–
vorangegangene antiöstrogene Therapie, n (%)				
ja	109 (44)	52 (41)	17 (21)	10 (25)
nein	137 (56)	76 (59)	64 (79)	30 (75)
Krankheitsdauer (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomi- sierung) [Monate], MW (SD)	72,2 (65,6)	68,8 (63,4)	49,5 (32,5)	49,4 (45,1)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^f	k. A. ^f	k. A. ^g	k. A. ^g
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Darunter werden amerikanische Ureinwohnerinnen, indigene Bevölkerung Alaskas, schwarz/afroamerikanische, mehrfach-zugehörige, sowie Patientinnen mit fehlender Angabe zur Abstammung subsummiert.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Darunter werden schwarz/afroamerikanische und mehrfach-zugehörige Patientinnen subsummiert.</p> <p>e. eigene Berechnung: addiert aus den Kategorien Knochenmetastasen und andere</p> <p>f. Angaben zu den häufigsten Abbruchgründen liegen lediglich für die ITT-Population vor (446 vs. 223 Patientinnen), in der 364 (Interventionsarm) vs. 215 (Kontrollarm) Patientinnen die Therapie abgebrochen haben: Häufigster Grund für den Therapieabbruch war hier die Progression der Erkrankung bei 269 (74 %) vs. 187 (87 %) Patientinnen mit Therapieabbruch.</p> <p>g. Angaben zu den häufigsten Abbruchgründen liegen lediglich für die ITT-Population vor (104 vs. 53 Patientinnen), in der 50 (Interventionsarm) vs. 40 (Kontrollarm) Patientinnen die Therapie abgebrochen haben: Häufigster Grund für den Therapieabbruch war hier die Progression der Erkrankung bei 40 (80 %) vs. 33 (83 %) Patientinnen mit Therapieabbruch.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>				

Die Charakteristika der postmenopausalen Patientinnen mit initial endokriner Therapie (Fragestellung A1) sind zwischen den Studienarmen der MONARCH 2-Studie sowie der MONARCH plus-Studie weitgehend vergleichbar.

Die Patientinnen in der MONARCH 2-Studie waren zum Studieneintritt im Mittel etwa 63 Jahre alt. 2 Drittel der Patientinnen waren kaukasischer Abstammung. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen wies einen ECOG-PS von 0 auf und ca. 56 % der Patientinnen hatten viszerale Metastasen. Die mittlere Krankheitsdauer betrug ca. 71 Monate.

Die Patientinnen der MONARCH plus-Studie waren zu Studienbeginn im Mittel 59 Jahre. Die Studie wurde ausschließlich in nicht europäischen Zentren (siehe Tabelle 7), ganz überwiegend mit asiatischen Patientinnen durchgeführt. 2 Drittel der Patientinnen wies einen ECOG-PS von 1 auf und ca. 56 % der Patientinnen hatten viszerale Metastasen. Die mittlere Krankheitsdauer betrug ca. 50 Monate.

Unterschiede zwischen den Studien ergeben sich insbesondere für das Alter (die Patientinnen in der MONARCH plus-Studie waren im Mittel ungefähr 4 Jahre jünger), die Krankheitsdauer (in der MONARCH 2-Studie ca. 71 und in der MONARCH plus-Studie ca. 49 Monate) und die Abstammung (während die MONARCH 2-Studie mehrheitlich kaukasische Patientinnen einschloss, waren die Patientinnen in der MONARCH plus-Studie fast ausschließlich asiatischer Abstammung).

Die Unterschiede stellen jedoch die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht grundsätzlich infrage, da die Studien für die untersuchte Fragestellung als hinreichend vergleichbar angesehen werden. Für die Nutzenbewertung wird vor dem Heranziehen bzw. der Berechnung von Metaanalysen anhand von Heterogenitätstests überprüft, ob die beiden Studien für eine statistische Zusammenfassung hinreichend homogen sind [35].

Mediane Behandlungsdauer

Tabelle 11 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
MONARCH 2 (Datenschnitt: 20.06.2019)	N = 245	N = 128
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	10,4 [3,2; 27,9]	8,9 [2,9; 20,4]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [95 %-KI]	48,4 [46,3; 49,6]	47,6 [44,9; 48,9]
Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	12,1 [< 0,1; 55,6]	8,8 [< 0,1; 54,7]
Morbidität Schmerz (mBPI-SF)	k. A.	k. A.
Morbidität (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	12,1 [< 0,1; 55,6]	8,9 [< 0,1; 54,7]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	12,1 [< 0,1; 55,6]	8,8 [< 0,1; 54,7]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	13,2 [0,8; 56,1]	9,9 [1,2; 54,8]
MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)	N = 81	N = 40
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	9,9 [5,7; 22,1]	5,6 [2,3; 17,2]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [95 %-KI]	25,9 [25,1; 26,4]	24,8 [23,2; 26,8]
Morbidität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	10,6 [< 0,1 28,4]	5,3 [< 0,1 28,9]
Morbidität Schmerz (mBPI-SF)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	10,6 [< 0,1 28,4]	5,3 [< 0,1 28,9]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	10,9 [1,5; 29,9]	6,5 [1,7; 29,1]
<p>a. Der pU macht keine Angaben zur Methodik der Bestimmung der Beobachtungsdauern in der Teilpopulation. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Beobachtungsdauer wie im statistischen Analyseplan für die Gesamtpopulation angegeben anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet wird.</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Mit der vorliegenden Nutzenbewertung legt der pU erstmals Angaben zu den medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die relevanten Teilpopulationen der Studien MONARCH 2 und MONARCH plus vor. Die Behandlungsdauern sind in beiden Studien im Interventionsarm jeweils länger als im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist jedoch in der Studie MONARCH plus noch deutlich ausgeprägter (9,9 vs. 5,6 Monate) als in der MONARCH 2-Studie (10,4 vs. 8,9 Monate). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde jeweils in den Armen der Studien ungefähr gleich lang beobachtet, jedoch war die Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH 2 mit ca. 48 Monaten insgesamt deutlich länger als diejenige in der Studie MONARCH plus mit ca. 25 Monaten. Für die übrigen Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe Tabelle 9), 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 2 pro Arm im Median jeweils nur circa ein Viertel der medianen Überlebenszeit umfasst (Tabelle 15). Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen für diese Endpunkte.

Zudem ergeben sich jeweils entsprechend der Unterschiede bei 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 2.4.2.1).

Folgetherapien

Nach dem Behandlungsabbruch konnten die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen. Die Angaben zu den in den Studien eingesetzten Folgetherapien liegen erstmals für die jeweiligen Teilpopulationen vor und sind in Anhang B.3 (Tabelle 39 und Tabelle 40) dargestellt.

In der MONARCH 2-Studie hatten zum finalen Datenschnitt ein Großteil (ca. 75 %) der Patientinnen mit Progress mindestens 1 systemische Folgetherapie erhalten. Die verschiedenen Folgetherapien (Chemotherapie, endokrine Therapie, zielgerichtete Therapie, andere systemische Therapien) wurden in beiden Studienarmen ungefähr zu gleichen Anteilen eingesetzt. Gut ein Drittel der Patientinnen mit Progress hatte in beiden Armen eine zielgerichtete Therapie erhalten.

In der MONARCH plus-Studie hatte zum relevanten Datenschnitt ebenfalls ein Großteil (ca. 72 %) der Patientinnen mit Progress mindestens 1 systemische Folgetherapie erhalten. Die verschiedenen Folgetherapien (Chemotherapie, endokrine Therapie, zielgerichtete Therapie, andere systemische Therapien) wurden in beiden Studienarmen weitgehend zu gleichen Anteilen eingesetzt. Zielgerichtete Therapien wurden im Vergleich zur MONARCH 2-Studie deutlich seltener eingesetzt (6,2 % bzw. 15,2 %).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
MONARCH 2	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

MONARCH 2

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studie MONARCH 2 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 entspreche die Studienbehandlung den deutschen sowie internationalen Behandlungsstandards.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

MONARCH plus

Der pU führt aus, dass er von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse 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 MONARCH plus-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 viszeralen Metastasen und darauf, dass bei allen Patientinnen eine Metastasierung der Erkrankung vorlag. Die Angaben einer aktuellen

chinesischen Leitlinie seien zudem über weite Strecken im Einklang mit den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien [36].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebogen 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] sowie anhand der Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie, Preferred Term (PT)-Sammlung des pU (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - Diarrhö PT (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien MONARCH 2 und MONARCH plus Daten für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie) zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a	Schmerz ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs ^e	Neutropenie ^f (schwere UEs) ^d	Diarrhö PT (schwere UEs) ^d	Weitere spezifische UEs ^g
MONARCH 2	ja	nein ^h	nein ^h	ja	nein ^h	nein ^h	nein ^h	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MONARCH plus	ja	nein ^h	nein ⁱ	ja ^j	nein ⁱ	nein ^h	nein ⁱ	ja	ja	ja	ja	ja	ja

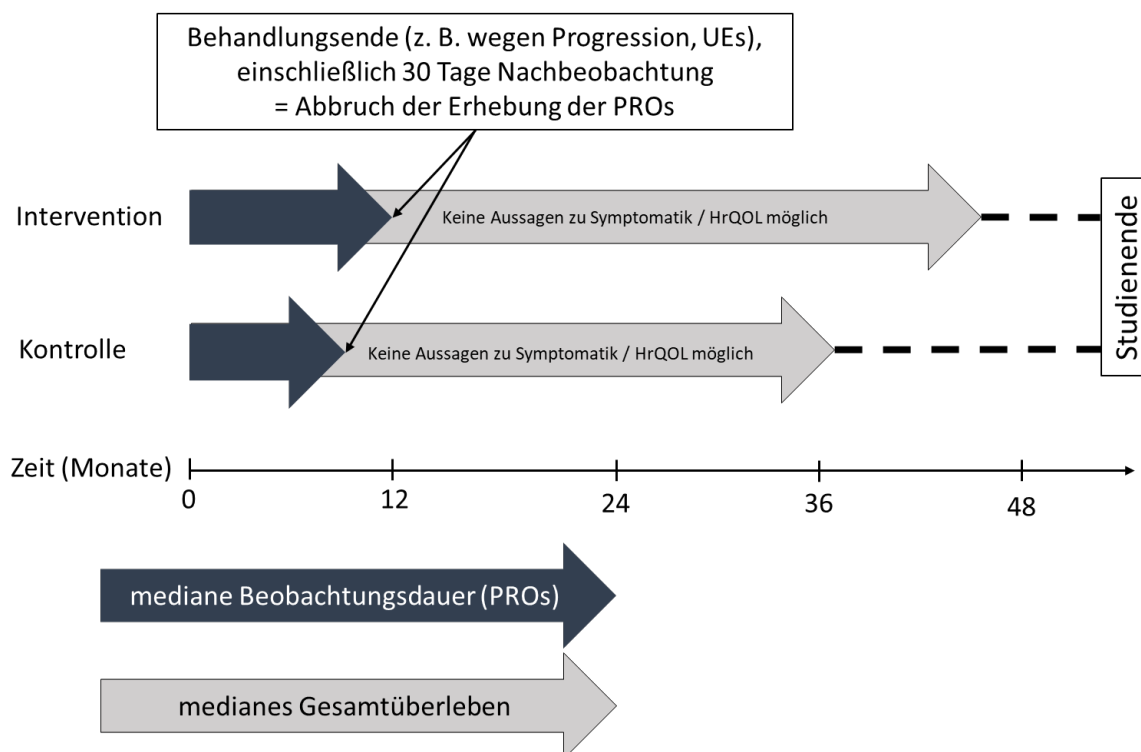
a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF sowie die Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [37], kombinierte sowie separate Auswertung
c. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
e. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
f. PT-Sammlung des pU, operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt
g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs).
h. keine verwertbaren Daten (zur Erläuterung siehe nachfolgender Fließtext, Abschnitt 2.4.2.1).
i. Endpunkt nicht erhoben
j. In der Studie MONARCH plus wurde für den Endpunkt Schmerz nur die Teilkomponente „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF erhoben.

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

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

Skalen des EORTC und EQ-5D VAS

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mit den Skalen des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23 und EQ-5D VAS) Ereigniszeitanalysen vor. Diese sind operationalisiert als Zeit bis zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ um 10 Punkte (EORTC) bzw. 7, 10 oder 15 Punkte (EQ-5D VAS) ohne nachfolgende Verbesserung. Die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte wurde jeweils 30 Tage nach Behandlungsende abgebrochen (siehe Tabelle 9). Die erstmals mit diesem Dossier vorgelegten Angaben zu den medianen Beobachtungsdauern für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte im Vergleich zum medianen Gesamtüberleben erheblich verkürzt ist. Beispielsweise lag das mediane Gesamtüberleben bei den Patientinnen in der Studie MONARCH 2 je nach Studienarm bei 44,0 Monaten (Interventionsarm) bzw. 37,3 Monaten (Kontrollarm). Die Beobachtungszeit für die patientenberichteten Endpunkte lag hingegen beispielsweise beim EORTC lediglich bei 12,1 Monaten (Interventionsarm) bzw. 8,8 Monaten (Kontrollarm), siehe auch Tabelle 11 in Abschnitt 2.4.1 sowie die nachfolgende Abbildung 1.



HrQOL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PRO: patientenberichteter Endpunkt; UE: unerwünschtes Ereignis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der systematisch verkürzten Beobachtungszeit für die patientenberichteten Endpunkte (exemplarisch erstellt basierend auf den Daten der Studie MONARCH 2, Fragestellung A1, Datenschnitt vom 20.06.2019)

Daraus ergibt sich 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“ 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 ohne weitere Informationen nicht interpretierbar sind. Denn eine anhaltende Verschlechterung über alle Folgewerte ist im länger beobachteten Interventionsarm (Behandlung mit Abemaciclib) potenziell schwerer zu erreichen. Zudem ist davon auszugehen, dass in die Auswertung auch Patientinnen eingegangen sind, die sich zum letzten Erhebungszeitpunkt einmalig verschlechtern haben und für die gar kein bestätigender Wert vorliegt. Unklar ist, wie viele Patientinnen in den Studienarmen das jeweils betrifft.

Um die Daten zu patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Situation interpretieren zu können, wären zusätzlich Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung oder zur einmal bestätigten erstmaligen Verschlechterung notwendig.

Die vom pU vorgelegten Daten (vom pU als „dauerhafte Verschlechterung“ und in der Nutzenbewertung als „bestätigte Verschlechterung unter Behandlung“ bezeichnet) zu diesen Endpunkten sind in Anhang B.4 ergänzend dargestellt.

Hinweis zu den verwendeten Responsekriterien

Skalen des EORTC

Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [35,38] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe [39]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA [40]).

EQ-5D VAS

Von den vom pU vorgelegten Responsekriterien (Verschlechterung um 7, 10 oder 15 Punkte) ist das Responsekriterium von 15 Punkten für die Nutzenbewertung relevant (zur Begründung siehe oben).

Schmerz

Der pU legt für den Endpunkt Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs) Ereigniszeitanalysen für die Zeit von der Randomisierung bis zur 1. Verschlechterung vor. Als Verschlechterung wertet er hierbei entweder einen Anstieg um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn (auf der Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“) oder einen Anstieg des Schmerzmittelgebrauchs um mehr als eine Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der World Health Organization [WHO] [37]). Hierzu legt der pU für die Studie MONARCH 2 erstmals auch separate Auswertungen für beide Responsekriterien vor. Dabei entspricht der Anstieg um mindestens 2 Punkte (präspezifiziertes Responsekriterium) einer Schwelle von $> 15\%$ der gesamten Skalenspannweite von 0-11 Punkten [35]. Die vorgelegten Analysen sind geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten. Die unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Armen wird entsprechend in der Bewertung des Verzerrungspotenzials adressiert (siehe Abschnitt 2.4.2.2)

Allerdings gilt auch für diesen Endpunkt, dass die Beobachtungszeit nur einen kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit abdeckt. Daher können auf Basis der vorliegenden Daten ausschließlich Aussagen für den verkürzten Zeitraum unter Behandlung getroffen werden. Daten für den gesamten Beobachtungszeitraum fehlen.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien MONARCH 2 und MONARCH plus in der Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen mit initial endokriner Therapie).

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie	Studienbene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a	Schmerz ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs ^e	Neutropenie ^f (schwere UEs) ^d	Diarrhö PT (schwere UEs) ^d	Weitere spezifische UEs ^g
MONARCH 2	N	N	– ^h	– ^h	H ⁱ	– ^h	– ^h	– ^h	H ⁱ	H ⁱ	N ^j	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ
MONARCH plus	N	N	– ^h	– ^k	H ^{i, l}	– ^k	– ^h	– ^k	H ⁱ	H ⁱ	N ^j	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF sowie die Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [37], kombinierte sowie separate Auswertung
c. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
e. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
f. PT-Sammlung des pU, operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt
g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Anämie (PT, schwere UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs).
h. keine verwertbaren Daten (siehe 2.4.2.1)
i. unvollständige Beobachtung aus potenziell informativen Gründen
j. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgender Fließtext).
k. Endpunkt nicht erhoben
l. In der Studie MONARCH plus wurde für den Endpunkt Schmerz nur die Teilkomponente „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF erhoben.

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

MONARCH 2

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials 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 mit verwertbaren Daten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch bewertet.

MONARCH plus

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt (zur Begründung siehe MONARCH 2). Bei allen weiteren Endpunkten mit verwertbaren Daten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch bewertet.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs als initiale endokrine Therapie zusammen (Fragestellung A1). 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 Anhang B.1 dargestellt. Zur Studie MONARCH plus liegen keine Kaplan-Meier-Kurven zu den spezifischen UEs, die über die Sichtung der Studienergebnisse identifiziert wurden, vor. Die Ergebnisse zu häufigen UEs finden sich in Anhang B.2.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 2 ^b	246	44,0 [37,8; 51,7] 123 (50,0)	128	37,3 [33,0; 48,9] 68 (53,1)	0,82 [0,61; 1,10]; 0,186
MONARCH plus ^b	81	n. e. 20 (24,7)	40	n. e. [19,9; n. b.] 14 (35,0)	0,56 [0,28; 1,11]; 0,091
Gesamt ^c					0,77 [0,59; 1,01]; 0,061
Morbidität					
Schmerz (kombinierter Endpunkt), Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d					
MONARCH 2 ^b	245	11,1 [6,0; 14,8] 124 (50,6)	128	9,3 [5,8; 18,4] 64 (50,0)	0,95 [0,70; 1,28]; 0,722
MONARCH plus ^b			Endpunkt nicht erhoben		
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)					
MONARCH 2 ^b	245	16,6 [8,1; 34,9] 104 (42,4)	128	16,7 [8,7; 24,7] 54 (42,2)	0,94 [0,67; 1,31]; 0,695
MONARCH plus ^b	81	n. e. [13,6; n. b.] 26 (32,1)	40	n. e. [10,3; n. b.] 10 (25,0)	1,22 [0,59; 2,53]; 0,600
Gesamt ^c					0,98 [0,73; 1,33]; 0,899
Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe					
MONARCH 2 ^b	245	n. e. 46 (18,8)	128	n. e. 22 (17,2)	0,94 [0,56; 1,56]; 0,804
MONARCH plus ^b			Endpunkt nicht erhoben		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)			keine verwertbaren Daten ^e		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^e		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23			keine verwertbaren Daten ^e		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
MONARCH 2 ^b	245	0,1 [0,1; 0,1] 242 (98,8)	128	0,6 [0,5; 1,0] 117 (91,4)	–
MONARCH plus ^b	81	0,1 [0,1; 0,2] 81 (100)	40	1,0 [0,4; 2,1] 34 (85,0)	–
SUEs					
MONARCH 2 ^b	245	n. e. [36,8; n. b.] 72 (29,4)	128	52,0 [42,5; n. b.] 18 (14,1)	1,96 [1,17; 3,30]; 0,009
MONARCH plus ^b	81	n. e. [26,7; n. b.] 18 (22,2)	40	n. e. 3 (7,5)	2,60 [0,76; 8,84]; 0,113
Gesamt ^c					2,05 [1,27; 3,30]; 0,003
schwere UEs ^f					
MONARCH 2 ^b	245	3,7 [2,7; 5,6] 166 (67,8)	128	42,5 [20,8; n. b.] 38 (29,7)	3,39 [2,37; 4,85]; < 0,001
MONARCH plus ^b	81	8,4 [3,7; 13,1] 52 (64,2)	40	n. e. [10,7; n. b.] 8 (20,0)	3,99 [1,90; 8,41]; < 0,001
Gesamt ^c					3,50 [2,53; 4,83]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^g					
MONARCH 2 ^b	245	n. e. 52 (21,2)	128	n. e. 7 (5,5)	3,50 [1,59; 7,72]; < 0,001
MONARCH plus ^b	81	n. e. [26,8; n. b.] 10 (12,3)	40	n. e. 1 (2,5)	3,60 [0,46; 28,20]; 0,192
Gesamt ^c					3,51 [1,68; 7,35]; < 0,001
Neutropenie ^h (schwere UEs) ^f					
MONARCH 2 ^b	245	n. e. 63 (25,7)	128	n. e. 2 (1,6)	18,27 [4,47; 74,70]; < 0,001
MONARCH plus ^b	81	n. e. [14,7; n. b.] 28 (34,6)	40	n. e. 2 (5,0)	7,14 [1,70; 29,99]; 0,002
Gesamt ^c					11,52 [4,22; 31,49]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Diarrhö (PT, schwere UEs) ^f					
MONARCH 2 ^b	245	n. e. 35 (14,3)	128	n. e. 1 (0,8)	18,30 [2,51; 133,70]; < 0,001
MONARCH plus ^b	81	n. e. 1 (1,2 ⁱ)	40	n. e. 0 (0)	n. b. ^j ; 0,482
Gesamt ^c					n. b.
Anämie (PT, schwere UEs) ^f					
MONARCH 2 ^b	245	n. e. 19 (7,8)	128	n. e. 2 (1,6)	4,15 [0,96; 17,89]; 0,038
MONARCH plus ^b	81	n. e. [26,7; n. b.] 14 (17,3)	40	n. e. 1 (2,5)	5,73 [0,75; 43,71]; 0,057
Gesamt ^c					4,63 [1,41; 15,17]; 0,011
Augenerkrankungen (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^b	245	n. e. 48 (19,6)	128	n. e. 9 (7,0)	2,65 [1,30; 5,40]; 0,005
MONARCH plus ^b	81	k. A. 7 (8,6 ⁱ)	40	k. A. 1 (2,5 ⁱ)	2,97 [0,37; 24,17]; 0,309 ^k
Gesamt ^c					2,68 [1,36; 5,26]; 0,004
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^b	245	0,2 [0,1; 0,2] 232 (94,7)	128	3,7 [2,3; 8,0] 81 (63,3)	3,87 [2,97; 5,04]; < 0,001
MONARCH plus ^b	81	0,2 [0,1; 0,3] 70 (86,4)	40	n. e. [4,8; n. b.] 14 (35,0)	5,29 [2,95; 9,50]; < 0,001
Gesamt ^c					4,08 [3,21; 5,19]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^b	245	8,5 [6,3; 19,0] 117 (47,8)	128	n. e. [33,3; n. b.] 29 (22,7)	2,38 [1,58; 3,57]; < 0,001
MONARCH plus ^b	81	n. e. 18 (22,2)	40	n. e. 3 (7,5)	2,59 [0,76; 8,82]; 0,114
Gesamt ^c					2,40 [1,63; 3,53]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 Nieren und Harnwege (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^b	245	n. e. 36 (14,7)	128	n. e. 5 (3,9)	3,35 [1,31; 8,58]; 0,007
MONARCH plus ^b	81	k. A. 7 (8,6 ⁱ)	40	k. A. 1 (2,5 ⁱ)	2,61 [0,32; 21,24]; 0,371 ^k
Gesamt ^c					3,22 [1,37; 7,58]; 0,008
<p>a. HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.</p> <p>b. Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20.06.2019, Studie MONARCH plus: 18.05.2020</p> <p>c. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>d. Zeit bis zur 1. Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Skalenspannweite: 0 bis 11) gegenüber Studienbeginn oder Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [37]), jeweils erstes Auftreten. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1</p> <p>f. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>h. PT-Sammlung des pU: operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt</p> <p>i. eigene Berechnung</p> <p>j. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>k. p-Wert vermutlich Wald-Test</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; WHO: World Health Organization</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten der Studien MONARCH 2 und MONARCH plus können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Belege und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs) maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für

hoch verzerrte Endpunkte, für die nur Ergebnisse basierend auf einer Studie vorliegen, können maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) zeigt sich in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und den EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich in beiden Studien bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf fast ausschließlich im Interventionsarm zeigt (siehe Abbildung 9 sowie Abbildung 21), liegt für diesen Endpunkt trotz hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Beleg für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Anämie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs)

Für die spezifischen UEs Anämie (schwere UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) sowie Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen)
- Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Im Dossier legt der pU Subgruppenanalysen zu Endpunkten der vorliegenden Nutzenbewertung mit folgenden Ausnahmen vor: Zu den spezifischen UEs liegen im Dossier des pUs zwar Subgruppenanalysen, jedoch keine Interaktionstests vor. Diese wurden daher basierend auf den vorliegenden Angaben selbst berechnet.

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.

Für keine der vorliegenden Subgruppenanalysen der betrachteten Effektmodifikatoren zu patientenrelevanten Endpunkten liegt eine relevante Effektmodifikation mit einem statistisch signifikanten und relevanten Effekt vor.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [35].

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.

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Nebenwirkungen

Es liegen erneut keine Informationen darüber vor, welchem Schweregrad die Ereignisse, die zu einem Abbruch wegen UEs, geführt haben, zuzuordnen sind. Daher wird der Endpunkt Abbruch wegen UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere

Nebenwirkungen zugeordnet. Aufgrund der fehlenden Daten kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Kategorie schwerwiegend / schwer zutreffend ist.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	44,0 und n. e. vs. 37,3 und n. e. Monate HR: 0,77 [0,59; 1,01] p = 0,061	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Schmerz		
Schmerz (kombinierter Endpunkt: stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden oder Zunahme Schmerzmittelgebrauch um ≥ 1 Stufe)	11,1 vs. 9,3 Monate HR: 0,95 [0,70; 1,28] p = 0,722	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden	16,6 und n. e. vs. 16,7 und n. e. Monate HR: 0,98 [0,73; 1,33] p = 0,899	
Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe	n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,94 [0,56; 1,56] p = 0,804	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	Keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	Keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. und n. e. vs. 52,0 und n. e. Monate HR: 2,05 [1,27; 3,30] HR: 0,49 [0,30; 0,79] ^c p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere UEs	3,7 und 8,4 vs. 42,5 und n. e. Monate HR: 3,50 [2,53; 4,83] HR: 0,29 [0,21; 0,40] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs ^d	n. e. und n. e. vs. n. e. und n. e. Monate HR: 3,51 [1,68; 7,35] HR: 0,28 [0,14; 0,60] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (schwere UEs)	n. e. und n. e. vs. n. e. und n. e. Monate HR: 11,52 [4,22; 31,49] HR: 0,09 [0,03; 0,24] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Diarrhö (schwere UEs)	MONARCH 2 n. e. vs. n. e. Monate HR: 18,30 [2,51; 133,70] HR: 0,05 [0,01; 0,40] ^c p < 0,001 MONARCH plus n. e. vs. n. e. Monate HR: n. b. ^e p = 0,482 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie (schwere UEs)	n. e. und n. e. vs. n. e. und n. e. Monate HR: 4,63 [1,41; 15,17] HR: 0,22 [0,07; 0,71] ^c p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Augenerkrankungen (UEs)	n. e. und k. A. vs. n. e. und k. A. Monate HR: 2,68 [1,36; 5,26] HR: 0,37 [0,19; 0,74] ^c p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	0,2 und 0,2 vs. 3,7 und n. e. Monate HR: 4,08 [3,21; 5,19] HR: 0,25 [0,19; 0,31] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	8,5 und n. e. vs. n. e. und n. e. Monate HR: 2,40 [1,63; 3,53] HR: 0,42 [0,28; 0,61] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs)	n. e. und n. b. vs. n. e. und n. b. Monate HR: 3,22 [1,37; 7,58] HR: 0,31 [0,13; 0,73] ^c p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente e. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, konnte das HR nicht geschätzt werden. Sofern aus den anderen Studien ein Zusatznutzen / geringerer Nutzen oder höherer / geringerer Schaden abgeleitet wurde, wurden die Ereignisraten der Studien ohne Effektschätzung jedoch dahin gehend betrachtet, ob sie das Gesamtergebnis unterstützen.</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
–	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich, darunter: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Neutropenie (schwere UEs): Beleg für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Diarrhö (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Anämie (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Augenerkrankungen (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Die Daten zur Morbidität (außer Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar	
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich, basierend auf den Ergebnissen der Studien MONARCH 2 und der MONARCH plus, ausschließlich negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Diese beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum bis zum Behandlungsende. Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar.

In der vorliegenden Datensituation besteht insbesondere eine Unsicherheit dahin gehend, ob adäquate Analysen der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Gesamtabwägung zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant beeinflussen würden.

Unter Berücksichtigung dieser Unsicherheit und des knapp statistisch nicht signifikanten Ergebnisses des Gesamtüberlebens ergibt sich für postmenopausale Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit initial endokriner Therapie (Fragestellung A1) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben

Die Angaben zur Informationsbeschaffung und zu dem für die Fragestellung B1 relevanten Studienpool befinden sich in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Bewertung.

2.5.1 Studiencharakteristika

MONARCH 2

Die Informationen zum Studiendesign, zu den eingesetzten Interventionen, zu Datenschnitten und zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung der Endpunkte sind ausführlich in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Für die Bewertung der Fragestellung B1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH 2-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist für die Bewertung der Fragestellung B1 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die bereits eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 2.2). Dies betrifft 210 (29,5 %) der insgesamt 713 Patientinnen, wobei 144 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und 66 mit Fulvestrant (+ Placebo) behandelt wurden. Der pU legt analog zur vorangegangenen Nutzenbewertung Auswertungen dieser Teilpopulation in seinem Dossier vor. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Abemaciclib Startdosis sowie Eignung von Fulvestrant als zweckmäßige Vergleichstherapie

Wie bereits in A20-32 ausführlich beschrieben, ergeben sich zwar Abweichungen hinsichtlich der im initialen Studienprotokoll vorgesehenen Abemaciclib-Startdosis (200 mg statt 150 mg) sowie der teilweise nicht zulassungsgemäßen Vorbehandlung beim Einsatz von Fulvestrant, dies hat jedoch analog zu den vorherigen Verfahren für die vorliegende Nutzenbewertung keine

Konsequenzen (siehe Ausführungen in Abschnitt 2.4.1 der Dossierbewertung A20-32 [12] sowie z. B. Tragende Gründe des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren A18-73 [1]).

MONARCH plus

Die Informationen zum Studiendesign, zu den eingesetzten Interventionen, zu Datenschnitten und zur geplanten Dauer der Nachbeobachtung der Endpunkte sind ausführlich in Abschnitt 2.4.1 beschrieben.

Für die Fragestellung B1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH plus-Studie eingeschlossenen Patientinnen ist für die Bewertung der Fragestellung B1 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die bereits eine endokrine Therapie für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 2.2). Der pU legt in dem aktuellen Dossier erstmalig Auswertungen für die bewertungsrelevanten Teilpopulationen vor. Für die Fragestellung B1 sind 36 (22,9 %) der insgesamt 157 Patientinnen relevant, wobei 23 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant und 13 Patientinnen mit Fulvestrant (+ Placebo) behandelt wurden.

Charakteristika der Patientinnen

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der Patientinnen (Fragestellung B1) in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MONARCH 2		MONARCH plus	
	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 144	Placebo + Fulvestrant N ^a = 66	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 23	Placebo + Fulvestrant N ^a = 13
Geschlecht [w / m], %	100 / 0	100 / 0	100 / 0	100 / 0
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	66 (10)	61 (10)	57 (12)
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	79 (55)	28 (42)	16 (70)	9 (69)
≥ 65 Jahre	65 (45)	38 (58)	7 (30)	4 (31)
Abstammung, n (%)				
kaukasisch	81 (56)	47 (71)	2 (9)	0 (0)
asiatisch	43 (30)	13 (20)	21 (91)	13 (100)
sonstige	20 (14) ^{b, c}	6 (9) ^{b, c}	–	–
Region, n (%)				
Europa	76 (53)	37 (56)	–	–
Nordamerika	25 (17)	16 (24)	–	–
Südamerika	–	–	2 (9)	0 (0)
Asien	43 (30)	13 (20)	21 (91)	13 (100)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MONARCH 2		MONARCH plus	
	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 144	Placebo + Fulvestrant N ^a = 66	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 23	Placebo + Fulvestrant N ^a = 13
Startdosis, n (%)				
150 mg Abemaciclib pro Gabe	104 (72)	49 (74)	23 (100)	13 (100)
200 mg Abemaciclib pro Gabe	40 (28)	17 (26)	–	–
ECOG-PS, n (%) ^d				
0	83 (58)	36 (55)	8 (35)	7 (54)
1	58 (40)	30 (45)	15 (65)	6 (46)
Art der Erkrankung, n (%)				
viszerale Metastasen	78 (54)	39 (59)	17 (74)	10 (77)
nicht viszerale Metastasen	66 (46) ^e	27 (41) ^e	6 (26)	3 (23)
Sensitivität gegenüber endokriner Therapie, n (%)				
primäre Resistenz	27 (19)	10 (15)	6 (26)	2 (15)
sekundäre Resistenz	117 (81)	56 (85)	17 (74)	11 (85)
nicht vorthapiert	–	–	–	–
vorangegangene antiöstrogene Therapie, n (%)				
ja	69 (48)	38 (58)	12 (52)	7 (54)
nein	75 (52)	28 (42)	11 (48)	6 (46)
Krankheitsdauer (Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung) [Monate], MW (SD)	91,3 (80,8)	103,3 (89,8)	93,7 (78,0)	78,8 (65,3)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^f	k. A. ^f	k. A. ^g	k. A. ^g
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Darunter werden amerikanische Ureinwohnerinnen, indigene Bevölkerung Alaskas, schwarz/afroamerikanische, mehrfach-zugehörige, sowie Patientinnen mit fehlender Angabe zur Abstammung subsummiert.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Studie MONARCH 2: 1 Patientin im Interventionsarm mit ECOG-PS 2. Für 2 Patientinnen liegen keine Angaben zum ECOG-Status vor.</p> <p>e. eigene Berechnung: addiert aus den Kategorien Knochenmetastasen und andere</p> <p>f. Angaben zu den häufigsten Abbruchgründen liegen lediglich für die ITT-Population vor (446 vs. 223 Patientinnen), in der 364 (Interventionsarm) vs. 215 (Kontrollarm) Patientinnen die Therapie abgebrochen haben: Häufigster Grund für den Therapieabbruch war hier die Progression der Erkrankung bei 269 (74 %) vs. 187 (87 %) Patientinnen mit Therapieabbruch.</p> <p>g. Angaben zu den häufigsten Abbruchgründen liegen lediglich für die ITT-Population vor (104 vs. 53 Patientinnen), in der 50 (Interventionsarm) vs. 40 (Kontrollarm) Patientinnen die Therapie abgebrochen haben: Häufigster Grund für den Therapieabbruch war hier die Progression der Erkrankung bei 40 (80 %) vs. 33 (83 %) Patientinnen mit Therapieabbruch.</p>				

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	MONARCH 2		MONARCH plus	
	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 144	Placebo + Fulvestrant N ^a = 66	Abemaciclib + Fulvestrant N ^a = 23	Placebo + Fulvestrant N ^a = 13
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Die Charakteristika der postmenopausalen Patientinnen mit initial endokriner Therapie (Fragestellung A1) sind jeweils zwischen den Studienarmen der MONARCH 2-Studie sowie der MONARCH plus-Studie weitgehend vergleichbar.

Die Patientinnen in der MONARCH 2-Studie waren zum Studieneintritt im Mittel etwa 64 Jahre alt. Die Patientinnen waren zu 61 % kaukasischer Abstammung. Etwas mehr als die Hälfte der Patientinnen wies einen ECOG-PS von 0 auf und ca. 56 % hatten viszerale Metastasen.

Die Patientinnen in der MONARCH plus-Studie waren zum Studieneintritt im Mittel etwa 60 Jahre alt. Die Studie wurde weit überwiegend in Asien an asiatischen Patientinnen durchgeführt. Die Patientinnen hatten zu ca. 58 % einen ECOG-PS von 1 und 3 Viertel der Patientinnen wiesen viszerale Metastasen auf.

Analog zur Population der Fragestellung A1 ergeben sich Unterschiede zwischen den Studien, die insbesondere das Alter und die Abstammung betreffen.

Die Unterschiede stellen jedoch die Durchführbarkeit einer Metaanalyse nicht grundsätzlich infrage, da die Studien für die untersuchte Fragestellung als hinreichend vergleichbar angesehen werden. Für die Nutzenbewertung wird vor dem Heranziehen bzw. der Berechnung von Metaanalysen anhand von Heterogenitätstests überprüft, ob die beiden Studien für eine statistische Zusammenfassung hinreichend homogen sind [35].

Mediane Behandlungsdauer

Tabelle 19 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in den Studien MONARCH 2 und MONARCH plus.

Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studie	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Studie MONARCH 2 (Datenschnitt: 20.06.2019)	N = 143	N = 66
Behandlungsdauer mit Abemaciclib / Placebo [Monate]		
Median [Q1; Q3]	11,6 [3,2; 24,4]	5,7 [2,8; 14,7]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [95 %-KI]	47,8 [46,4; 48,5]	49,5 [46,5; 50,9]
Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	13,7 [< 0,1; 54,4]	5,6 [1,0; 47,2]
Morbidität Schmerz (mBPI-SF)	k. A.	k. A.
Morbidität (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	13,7 [< 0,1; 54,4]	5,6 [1,0; 47,2]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-BR23)		
Median [Min; Max]	13,7 [< 0,1; 54,4]	5,6 [1,0; 47,2]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	14,4 [1,0; 54,7]	6,7 [1,5; 47,9]
Studie MONARCH plus (Datenschnitt: 18.05.2020)	N = 23	N = 13
Behandlungsdauer mit Abemaciclib / Placebo [Monate]		
Median [Q1; Q3]	11,1 [6,5; 23,5]	5,5 [1,8; 7,7]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [95 %-KI]	26,2 [23,0; 27,8]	25,1 [5,9; 27,4]
Morbidität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	12,6 [1,0; 25,9]	3,8 [< 0,1; 25,4]
Morbidität Schmerz (mBPI-SF)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	12,6 [1,0; 25,9]	3,8 [< 0,1; 25,4]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	12,1 [2,4; 28,7]	6,3 [1,5; 27,3]
<p>a. Der pU macht keine Angaben zur Methodik der Bestimmung der Beobachtungsdauern in der Teilpopulation. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Beobachtungsdauer wie im statistischen Analyseplan für Gesamtpopulation angegeben anhand der Kaplan-Meier-Methode berechnet wird.</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Mit der vorliegenden Nutzenbewertung legt der pU erstmals Angaben zu den medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern für die relevanten Teilpopulationen der Studien MONARCH 2 und MONARCH plus vor. Die Behandlungsdauern sind in beiden Studien im Interventionsarm jeweils länger als im Kontrollarm. Die Patientinnen wurden jeweils im Interventionsarm mit ca. 11 Monaten doppelt so lange behandelt wie im Kontrollarm (ca. 5,5 Monate). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde jeweils in den Armen der Studien ungefähr gleich lang beobachtet, jedoch war die Beobachtungsdauer in der Studie MONARCH 2 mit ca. 48 Monaten insgesamt deutlich länger als diejenige in der Studie MONARCH plus mit ca. 25 Monaten. Für die übrigen Endpunkte, deren Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt war (siehe Tabelle 9), ergeben sich wie für Fragestellung A1 dargestellt sowohl deutlich verkürzte Beobachtungsdauern als auch deutliche Unterschiede der Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen der beiden Studien. Diese Datensituation hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der verkürzt beobachteten Endpunkte (siehe Abschnitt 2.4.2.1).

Folgetherapien

Nach dem Behandlungsabbruch konnten die Patientinnen in beiden Studien eine Folgetherapie beginnen. Die Angaben zu den in den Studien eingesetzten Folgetherapien liegen erstmals für die jeweiligen Teilpopulationen vor und sind in Anhang C.3 (Tabelle 50 und Tabelle 51) dargestellt.

In der MONARCH 2-Studie hatten zum finalen Datenschnitt ein Großteil der Patientinnen mit Progress mindestens 1 systemische Folgetherapie erhalten. Der Anteil an Patientinnen mit einer systemischen Folgetherapie im Interventionsarm war jedoch niedriger als derjenige im Kontrollarm (79,5 % vs. 92,3 %), auch jeweils bezogen auf die einzelnen Substanzklassen (Chemotherapie, endokrine Therapie, zielgerichtete Therapie, andere systemische Therapien). In beiden Studienarmen war eine Chemotherapie die häufigste Folgetherapie.

In der MONARCH plus-Studie hatten zum vorliegenden Datenschnitt 55,6 % der Patientinnen mit Progress im Interventionsarm mindestens 1 systemische Folgetherapie (überwiegend Chemotherapie) erhalten, wohingegen das nur bei 33,3 % der Patientinnen mit Progress im Kontrollarm der Fall war. Insgesamt ist eine Interpretation der Daten zu Folgetherapien aufgrund der wenigen Patientinnen, die für die Fragestellung B1 relevant sind, schwierig.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 (Abschnitt 2.4.1) zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Studien MONARCH 2 und MONARCH plus auf den deutschen Versorgungskontext ist in 2.4.1 beschrieben (siehe Textabschnitt zur Übertragbarkeit).

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen der Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
 - Schmerz (gemessen anhand des mBPI-SF sowie anhand der Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-BR23
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbrüche wegen UEs
 - Neutropenie, PT-Sammlung des pU (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - Diarrhö PT (schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 20 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 20: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a	Schmerz ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs ^e	Neutropenie ^f (schwere UEs) ^d	Diarrhö PT (schwere UEs) ^d	Weitere spezifische UEs ^g
MONARCH 2	ja	nein ^h	nein ^h	ja	nein ^h	nein ^h	nein ^h	ja	ja	ja	ja	ja	ja
MONARCH plus	ja	nein ^h	nein ⁱ	ja ^j	nein ⁱ	nein ^h	nein ⁱ	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF sowie die Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [37], kombinierte sowie separate Auswertung
c. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
e. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
f. PT-Sammlung des pU, operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt
g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs).
h. keine verwertbaren Daten (zur Erläuterung siehe nachfolgender Fließtext bzw. Abschnitt 2.4.2.1)
i. Endpunkt nicht erhoben
j. In der Studie MONARCH plus wurde für den Endpunkt Schmerz nur die Teilkomponente „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF erhoben

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

Verwertbarkeit der vom pU vorgelegten Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-Skalen sowie EQ-5D VAS)

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur sogenannten „dauerhaften Verschlechterung“ der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

(EORTC-Skalen sowie EQ-5D VAS) sind, wie in Abschnitt 2.4.2.1 erläutert, in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar, aber in Anhang C.4 ergänzend dargestellt (in der Nutzenbewertung als „bestätigte Verschlechterung unter Behandlung“ bezeichnet).

Damit liegen bei den patientenberichteten Endpunkten ausschließlich für den Endpunkt Schmerz (erhoben mittels mBPI-SF sowie anhand des Schmerzmittelgebrauchs) geeignete Auswertungen (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) vor (siehe Abschnitt 2.4.2.1), allerdings ebenfalls nur für einen verkürzten Beobachtungszeitraum.

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 21 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien MONARCH 2 und MONARCH plus in der Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).

Tabelle 21: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Symptomatik (EORTC QLQ-BR23) ^a	Schmerz ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-BR23) ^c	SUEs	Schwere UEs ^d	Abbruch wegen UEs ^e	Neutropenie ^f (schwere UEs) ^d	Diarrhö PT (schwere UEs) ^d	Weitere spezifische UEs ^g
MONARCH 2	N	N	– ^h	– ^h	H ⁱ	– ^h	– ^h	– ^h	H ⁱ	H ⁱ	N ^j	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ
MONARCH plus	N	N	– ^h	– ^k	H ^{i, l}	– ^k	– ^h	– ^k	H ⁱ	H ⁱ	N ^j	H ⁱ	H ⁱ	H ⁱ

a. gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23
b. gemessen über die Symptomskala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF sowie die Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [37], kombinierte sowie separate Auswertung
c. gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 sowie über den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
e. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente
f. PT-Sammlung des pU, operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt
g. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs).
h. keine verwertbaren Daten (zur Erläuterung siehe Abschnitte 2.5.2.1 bzw. 2.4.2.1)
i. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
j. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgender Fließtext).
k. Endpunkt nicht erhoben
l. In der Studie MONARCH plus wurde für den Endpunkt Schmerz nur die Teilkomponente „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI-SF erhoben.

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

MONARCH 2

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials 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 mit verwertbaren Daten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch bewertet.

MONARCH plus

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt (zur Begründung siehe MONARCH 2). Bei allen weiteren Endpunkten mit verwertbaren Daten wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen jeweils als hoch bewertet.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 22 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant bei postmenopausalen Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben, zusammen (Fragestellung B1).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien sind in Anhang C.1 dargestellt. Für die Studie MONARCH plus-Studie liegen keine Kaplan-Meier-Kurven zu den spezifischen UEs, die über die Sichtung der Studienergebnisse identifiziert wurden, vor. Ebenso fehlen die Kaplan-Meier-Kurven für die als fazitrelevant identifizierten Subgruppen (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Die Ergebnisse zu häufigen UEs finden sich in Anhang C.2.

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 2 ^b	144	48,8 [35,2; n. b.] 66 (45,8)	66	34,8 [28,8;41,3] 44 (66,7)	0,67 [0,46; 0,98]; 0,037
MONARCH plus ^b	23	n. e. [21,5; n. b.] 6 (26,1)	13	n. e. [5,7; n. b.] 5 (38,5)	0,45 [0,14; 1,49]; 0,179
Gesamt ^c					0,64 [0,45; 0,93]; 0,017
Morbidität					
Schmerz (kombinierter Endpunkt), Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d					
MONARCH 2 ^b	143	13,9 [9,3; 22,2] 70 (49,0)	66	6,0 [2,6; 20,3] 32 (48,5)	0,74 [0,49; 1,14]; 0,171
MONARCH plus ^b			Endpunkt nicht erhoben		
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)					
MONARCH 2 ^b	143	18,5 [11,1; 38,7] 61 (42,7)	66	16,8 [3,8; 35,0] 29 (43,9)	0,70 [0,45; 1,10]; 0,121
MONARCH plus ^b	23	n. e. [3,2; n. b.] 8 (34,8)	13	n. e. [1,0; n. b.] 3 (23,1)	1,45 [0,38; 5,50] 0,573
Gesamt ^c					0,76 [0,49; 1,16]; 0,196
Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe					
MONARCH 2 ^b	143	n. e. 23 (16,1)	66	n. e. 7 (10,6)	1,10 [0,47; 2,60]; 0,827
MONARCH plus ^b			Endpunkt nicht erhoben		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)			keine verwertbaren Daten ^e		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^e		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23			keine verwertbaren Daten ^e		

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
MONARCH 2 ^b	143	0,1 [$< 0,1$; 0,1] 140 (97,9)	66	0,5 [0,3; 1,0] 59 (89,4)	–
MONARCH plus ^b	23	0,2 [0,1; 0,4] 23 (100)	13	0,9 [0,5; n. b.] 9 (69,2)	–
SUEs					
MONARCH 2 ^b	143	47,1 [34,0; n. b.] 40 (28,0)	66	29,9 [15,1; n. b.] 14 (21,2)	0,96 [0,52; 1,78]; 0,896
MONARCH plus ^b	23	n. e. [22,9; n. b.] 6 (26,1)	13	n. e. 1 (7,7)	2,21 [0,26; 18,84]; 0,459
Gesamt ^c					1,02 [0,56; 1,86]; 0,941
schwere UEs ^f					
MONARCH 2 ^b	143	4,6 [1,9; 9,0] 99 (69,2)	66	28,0 [9,9; n. b.] 21 (31,8)	2,61 [1,63; 4,19]; $< 0,001$
MONARCH plus ^b	23	5,6 [1,8; 13,3] 16 (69,6)	13	n. e. [2,7; n. b.] 1 (7,7)	9,57 [1,27; 72,27]; 0,007
Gesamt ^c					2,79 [1,76; 4,43]; $< 0,001$
Abbruch wegen UEs ^g					
MONARCH 2 ^b	143	n. e. [38,1; n. b.] 34 (23,8)	66	n. e. 2 (3,0)	6,49 [1,55; 27,12]; 0,003
MONARCH plus ^b	23	n. e. [18,5; n. b.] 2 (8,7)	13	n. e. 1 (7,7)	0,56 [0,05; 6,73]; 0,643
Gesamt ^c					3,53 [1,02; 12,19]; 0,046
Neutropenie ^h (schwere UEs) ^f					
MONARCH 2 ^b	143	n. e. [26,6; n. b.] 43 (30,1)	66	n. e. 1 (1,5)	20,30 [2,79; 147,50]; $< 0,001$
MONARCH plus ^b	23	n. e. [3,6; n. b.] 7 (30,4)	13	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,055
Gesamt					n. b.

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Diarrhö (PT, schwere UEs) ^f					
MONARCH 2 ^b	143	n. e. 25 (17,5)	66	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; < 0,001
MONARCH plus ^b	23	n. e. 1 (4,3)	13	n. e. 0 (0)	n. b. ⁱ ; 0,452
Gesamt					n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^b	143	0,1 [0,1; 0,2] 134 (93,7)	66	3,6 [1,6; 5,6] 43 (65,2)	4,00 [2,78; 5,76]; < 0,001
MONARCH plus ^b	23	0,3 [0,1; 0,7] 18 (78,3)	13	12,7 [1,9; n. b.] 4 (30,8)	4,68 [1,57; 13,99]; 0,003
Gesamt ^c					4,07 [2,88; 5,74]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)					
MONARCH 2 ^b	143	9,7 [6,1; 18,3] 72 (50,3)	66	n. e. [11,7; n. b.] 15 (22,7)	2,38 [1,36; 4,17]; 0,002
MONARCH plus ^b	23	n. e. [10,8; n. b.] 5 (21,7)	13	n. e. 1 (7,7)	2,49 [0,29; 21,65]; 0,394
Gesamt ^c					2,39 [1,39; 4,11]; 0,002
<p>a. HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.</p> <p>b. Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20.06.2019, Studie MONARCH plus: 18.05.2020</p> <p>c. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>d. Zeit bis zur 1. Verschlechterung definiert als Anstieg um 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Skalenspannweite: 0 bis 11) gegenüber Studienbeginn oder Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe (gemäß dem 3-stufigen System zur Behandlung von Krebschmerz der WHO [37]), jeweils erstes Auftreten. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten (zur Begründung siehe Abschnitte 2.5.2.1 bzw. 2.4.2.1)</p> <p>f. schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>g. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>h. PT-Sammlung des pU: operationalisiert über die PTs Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt</p> <p>i. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p>					

Tabelle 22: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: World Health Organization					

Auf Basis der verfügbaren Daten der Studien MONARCH 2 und MONARCH plus können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal Belege und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs) maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für hoch verzerrte Endpunkte, für die nur Ergebnisse basierend auf einer Studie vorliegen, können maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Art der Erkrankung vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Es ergibt sich dadurch für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patientinnen mit viszeralen Metastasen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Schmerz

Für den Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden sowie Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs) zeigt sich in den Studien weder für den kombinierten Endpunkt noch für seine Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt für die Komponente Schmerz (Stärkster Schmerz in den

letzten 24 Stunden), die in beiden Studien erhoben wurde, eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Es ergibt sich bei Patientinnen ≥ 65 Jahre für diese Komponente ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es für diese Komponente hingegen keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für den kombinierten Endpunkt sowie die Einzelkomponente Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik, erhoben über den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 (Symptomskalen)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben über die Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23 liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.5.2.1 bzw. 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.5.2.1 bzw. 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und den EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen)

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über die Skalen des EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) und EORTC QLQ-BR23 (Funktionsskalen) liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitte 2.5.2.1 bzw. 2.4.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für

diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs)

Für den Endpunkt Neutropenie (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Die Ereignisraten im Interventionsarm (7 Ereignisse) der Studie MONARCH plus unterstützen jedoch das Ergebnis der MONARCH 2. Daraus ergibt sich insgesamt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Diarrhö (schwere UEs)

Für den Endpunkt Diarrhö (schwere UEs) zeigt sich in der Studie MONARCH 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib. Da in der Studie MONARCH plus im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Da in der Studie MONARCH plus bei Patientinnen ≥ 65 Jahre im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse nicht sinnvoll durchführbar. In der MONARCH 2-Studie zeigt sich bei

Patientinnen ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Basierend auf diesen Daten ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich basierend auf den Daten der Metaanalyse der beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Art der Erkrankung (viszerale Metastasen vs. nicht viszerale Metastasen)
- Sensitivität gegenüber endokriner Therapie (primär vs. sekundär)

Die genannten Merkmale waren a priori definiert. Im Dossier legt der pU Subgruppenanalysen zu Endpunkten der vorliegenden Nutzenbewertung mit folgenden Ausnahmen vor: Zu den spezifischen UEs liegen im Dossier des pUs zwar Subgruppenanalysen, jedoch keine Interaktionstests vor. Diese wurden daher basierend auf den vorliegenden Angaben selbst berechnet.

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.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	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 ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Art der Erkrankung						
MONARCH 2 ^c						
nicht viszerale Metastasen	66	k. A. 33 (50,0 ^d)	27	k. A. 15 (55,6 ^d)	1,09 [0,59; 2,01]	0,777
viszerale Metastasen	78	k. A. 33 (42,3 ^d)	39	k. A. 29 (74,4 ^d)	0,46 [0,28; 0,76]	0,003
MONARCH plus ^c						
nicht viszerale Metastasen	6	k. A. 1 (16,7 ^d)	3	k. A. 0 (0)	n. b. ^e	0,999
viszerale Metastasen	17	k. A. 5 (29,4 ^d)	10	k. A. 5 (50,0 ^d)	0,34 [0,10; 1,21]	0,097
Gesamt					Interaktion:	0,022 ^f
nicht viszerale Metastasen					n. b.	
viszerale Metastasen					0,44 [0,28; 0,71]	0,001
Morbidität						
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)^g						
Alter						
MONARCH 2 ^c						
< 65 Jahre	79	k. A. 35 (44,3 ^d)	28	k. A. 9 (32,1 ^d)	1,15 [0,55; 2,39]	0,719
≥ 65 Jahre	64	k. A. 26 (40,6 ^d)	38	k. A. 20 (52,6 ^d)	0,48 [0,27; 0,88]	0,018
MONARCH plus ^c						
< 65 Jahre	16	k. A. 7 (43,8 ^d)	9	k. A. 2 (22,2 ^d)	1,58 [0,33; 7,66]	0,571
≥ 65 Jahre	7	k. A. 1 (14,3 ^d)	4	k. A. 1 (25,0 ^d)	0,82 [0,05; 13,24]	0,887
Gesamt					Interaktion:	0,048 ^f
< 65 Jahre					1,21 [0,62; 2,36]	0,572

Tabelle 23: Subgruppen (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant	
	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 ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
≥ 65 Jahre					0,50 [0,28, 0,89]	0,019
Nebenwirkungen						
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)						
Alter						
MONARCH 2 ^c						
< 65 Jahre	79	k. A. 41 (51,9 ^d)	28	k. A. 10 (35,7 ^d)	1,42 [0,71; 2,90]	0,321
≥ 65 Jahre	64	k. A. 31 (48,4 ^d)	38	k. A. 5 (13,2 ^d)	4,68 [1,81; 12,10]	0,001
MONARCH plus ^e						
< 65 Jahre	16	k. A. 3 (18,8 ^d)	9	k. A. 1 (11,1 ^d)	1,56 [0,16; 15,21]	0,703
≥ 65 Jahre	7	k. A. 2 (28,6 ^d)	4	k. A. 0 (0)	n. b. ^e	0,998
Gesamt					Interaktion:	0,046 ^{d, f}
< 65 Jahre					1,43 [0,74; 2,79]	0,289
≥ 65 Jahre					n. b.	
<p>a. HR und KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional Hazards-Modell b. unstratifizierter Log-Rank-Test c. bezogen auf die folgenden Datenschnitte: Studie MONARCH 2: 20.06.2019, Studie MONARCH plus: 18.05.2020 d. eigene Berechnung e. Da im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, kann das HR nicht geschätzt werden. f. Cochran Q-Test g. Zeit bis zur 1. Verschlechterung definiert als erstmaliger Anstieg um ≥ 2 Punkte (auf der Symptomskala „Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ des mBPI SF, Skalenspannweite: 0 bis 11) gegenüber Studienbeginn. In der Analyse wird der Tod nicht als Ereignis gewertet und zensiert HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: modified Brief Pain Inventory-Short Form; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Art der Erkrankung vor. Für Patientinnen mit viszeralen Metastasen zeigt sich basierend auf den Daten

der Metaanalyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich für Patientinnen mit viszerale Metastasen ein Beleg für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant. Da in der Studie MONARCH plus bei Patientinnen mit nicht viszerale Metastasen im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. In der MONARCH 2-Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich bei diesem Endpunkt für Patientinnen mit nicht viszerale Metastasen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Subgruppenergebnisse im Abgleich mit den vorherigen Nutzenbewertungen

Die Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Art der Erkrankung hatte sich bereits zum 2. Datenschnitt (14.02.2017) in der Studie MONARCH 2 gezeigt (erste Nutzenbewertung zu Abemaciclib im Jahr 2018 [11,25]). Da sich jedoch eine weitere Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben durch das Merkmal Alter ($</\geq 65$ Jahre) zeigte, war eine sinnvolle Interpretation dieser Subgruppenergebnisse ohne eine Untersuchung auf Kreuzinteraktionen nicht möglich. Die Effektmodifikationen wirkten sich daher nicht auf das Fazit der Nutzenbewertung aus.

In der zweiten Nutzenbewertung (im Jahr 2020) wurde gemäß der Befristungsaufgabe der 3. Datenschnitt (20.06.2019) der MONARCH 2-Studie bewertet [12]. Bei diesem Datenschnitt lag basierend auf den Ergebnissen der Studie MONARCH 2 allein kein statistisch signifikanter Interaktionstest für den Endpunkt Gesamtüberleben bei den Subgruppen Art der Erkrankung ($p = 0,095$) oder Alter ($p = 0,563$) vor (siehe Modul 4 B des zugehörigen Dossiers, dort S. 223 [22]).

Morbidität

Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden (Verschlechterung um ≥ 2 Punkte auf der Symptomskala des mBPI-SF)

Für den Endpunkt Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Abemaciclib + Fulvestrant, während sich für Patientinnen < 65 Jahre in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Daraus ergibt sich für Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant. Für Patientinnen < 65 Jahre gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)

Für dem Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Alter vor. Für Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich basierend auf den Daten der Metaanalyse der beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt. Da in der Studie MONARCH plus bei Patientinnen ≥ 65 Jahre im Kontrollarm keine Ereignisse aufgetreten sind, ist der Effektschätzer nicht berechenbar und eine Metaanalyse daher nicht sinnvoll durchführbar. In der MONARCH 2-Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Abemaciclib + Fulvestrant. Daraus ergibt sich bei diesem Endpunkt für Patientinnen ≥ 65 Jahre insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [35].

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.

2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 24).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Schmerz

Es liegen für den Endpunkt Schmerz keine Informationen vor, die eine Einordnung als schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen begründen können. Der Endpunkt Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden bzw. Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe) wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Art der Erkrankung		
nicht viszerale Metastasen	MONARCH 2 k. A. vs. k. A. HR: 1,09 [0,59; 2,01] p = 0,777	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
	MONARCH plus k. A. vs. k. A. HR: n. b. p = 0,999	
viszerale Metastasen	k. A. und k. A. vs. k. A. und k. A. HR: 0,44 [0,28; 0,71] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Schmerz		
Schmerz (kombinierter Endpunkt: stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden oder Zunahme Schmerzmittelgebrauch)	13,9 vs. 6,0 Monate HR: 0,74 [0,49; 1,14] p = 0,171	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden		
Alter		
< 65 Jahre	k. A. und k. A. vs. k. A. und k. A. HR: 1,21 [0,62; 2,36] p = 0,572	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	k. A. und k. A. vs. k. A. und k. A. HR: 0,50 [0,28; 0,89] p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Zunahme Schmerzmittel- gebrauch	n. e. vs. n. e. Monate HR: 1,10 [0,47; 2,60] p = 0,827	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23)	Keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-BR23	Keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	47,1 und n. e. vs. 29,9 und n. e. Monate HR: 1,02 [0,56; 1,86] p = 0,941	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	4,6 und 5,6 vs. 28,0 und n. e. Monate HR: 2,79 [1,76; 4,43] HR: 0,36 [0,23; 0,57] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs ^d	n. e. und n. e. vs. n. e. und n. e. Monate HR: 3,53 [1,02; 12,19] HR: 0,28 [0,08; 0,98] ^c p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Neutropenie (schwere UEs)	MONARCH 2 n. e. vs. n. e. Monate HR: 20,30 [2,79; 147,50] HR: 0,05 [0,01; 0,36] ^c p < 0,001 MONARCH plus n. e. vs. n. e. Monate HR: n. b. ^f p = 0,055 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Diarrhö (schwere UEs)	MONARCH 2 n. e. vs. n. e. Monate HR: n. b. ^f p < 0,001 MONARCH plus n. e. vs. n. e. Monate HR: n. b. ^f p = 0,452 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	0,1 und 0,3 vs. 3,6 und 12,7 Monate HR: 4,07 [2,88; 5,74] HR: 0,25 [0,17; 0,35] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs)		
Alter		
< 65 Jahre	k. A. und k. A. vs. k. A. und k. A. HR: 1,43 [0,74; 2,79] p = 0,289	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	MONARCH 2 k. A. und k. A. vs. k. A. und k. A. HR: 4,68 [1,81; 12,10] HR: 0,21 [0,08; 0,55] ^c p = 0,001 MONARCH plus Mediane: k. A. HR: n. b. ^f p = 0,998 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 24: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

Beobachtungsdauer Endpunktkategorie Endpunkt Subskala Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<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. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig</p> <p>f. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden. Sofern aus den anderen Studien ein Zusatznutzen / geringerer Nutzen oder höherer / geringerer Schaden abgeleitet wurde, wurden die Ereignisraten der Studien ohne Effektschätzung jedoch dahin gehend betrachtet, ob sie das Gesamtergebnis unterstützen.</p> <p>EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 25 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 25: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben Patientinnen mit viszerale Metastasen: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schmerz (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) Alter (≥ 65 Jahre): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Neutropenie (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Diarrhö (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs) Alter (≥ 65 Jahre): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Die Daten zur Morbidität (außer Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich, basierend auf den Ergebnissen der MONARCH 2-Studie und der MONARCH plus-Studie, positive und negative Effekte von Abemaciclib + Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant. Dabei liegen nur für die Gesamtmortalität Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum vor. Der positive Effekt im Endpunkt Schmerz sowie die negativen Effekte bei schweren und nicht schweren Nebenwirkungen beziehen sich ausschließlich auf den verkürzten Beobachtungszeitraum. Die vorgelegten Auswertungen zur Morbidität (außer

Schmerz) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht verwertbar und liegen zudem ebenfalls nur für den verkürzten Beobachtungszeitraum vor.

Für Patientinnen mit viszerale Metastasen maßgeblich ist ein Beleg für einen positiven Effekt mit erheblichem Ausmaß für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die deutlich negativen Effekte bei den schweren Nebenwirkungen stellen den positiven Effekt im Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage. Insgesamt ergibt sich für Patientinnen mit viszerale Metastasen ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Für Patientinnen mit nicht viszerale Metastasen verbleiben neben einem positiven Effekt im Endpunkt Schmerz (beschränkt auf ältere Patientinnen) vor allem negative Effekte, insbesondere bei schweren Nebenwirkungen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Fulvestrant allein.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die gesamte Teilpopulation der Fragestellung B1 einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 26 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant für die Fragestellungen A1 (postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie) und B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben).

Tabelle 26: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<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) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 26: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	<p>Patientinnen mit viszeralen Metastasen: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen^{c, d}</p> <p>Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen^{c, d}</p>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine 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. In die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Der Zusatznutzen bzw. geringere Nutzen besteht ausschließlich gegenüber Fulvestrant, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird (siehe Tragenden Gründe des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren A18-73 [1])</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; 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.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Mammakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Fachinformation [34] ist Abemaciclib in der für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Kombination mit Fulvestrant angezeigt zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie.

Durch die vom G-BA benannten und für die vorliegende Dossierbewertung relevanten Patientengruppen, für die der G-BA mit Beschluss vom 01.04.2021 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.12.2021 aussprach [41], unterteilt sich die Zielpopulation in an HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom erkrankte

- postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1), und
- postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1).

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.

Die vom pU vorgenommene Charakterisierung der Zielpopulation umfasst zusätzlich prä- und perimenopausale Frauen. Da sie nicht Gegenstand der Befristung waren [41], werden die zugehörigen Angaben des pU nicht dargestellt und nicht bewertet.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Vom pU veranschlagte Patientenzahlen

Der pU bezieht sich je Fragestellung auf die vom G-BA im Beschluss vom 03.09.2020 [6] zum vorherigen Verfahren zu Abemaciclib angegebene Anzahl der Patientinnen:

- ca. 7400 bis 34 790 Patientinnen für die Fragestellung A1 und
- ca. 5470 bis 24 900 Patientinnen für die Fragestellung B1.

Dabei handelt es sich um Anzahlen, die auf einem Beschluss des G-BA vom 18.05.2017 zu Palbociclib [42] basieren. Die geringen Abweichungen in den Patientenzahlen im Vergleich zum benannten Palbociclib-Beschluss (ca. 7180 bis 34 790 Patientinnen für die Fragestellung A1; ca. 5310 bis 25 740 Patientinnen für die Fragestellung B1) ergeben sich lediglich durch die Verwendung von aktuelleren Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Mammakarzinoms in Deutschland sowie durch die Veranschlagung eines aktuelleren Anteils für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) [5].

Ergänzende Schätzung der Patientenzahlen durch den pU und Gegenüberstellung der Patientenzahlen

Zusätzlich zu den eingangs genannten Patientenzahlen stellt der pU seine eigene Schätzung dar. Ihr liegt das methodisch gleiche Vorgehen zugrunde wie vom pU im Dossier zum vorherigen Verfahren zu Abemaciclib [22] dargestellt. Abweichungen bestehen lediglich aufgrund aktualisierter Daten zu folgenden Aspekten:

- Anzahl der Patientinnen mit Mammakarzinom in Deutschland (Spanne aus Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz):
 - 69 700 bis 313 500 im aktuellen Dossier (auf Basis von Angaben des Robert Koch-Instituts [RKI] aus dem Jahr 2019 [43]) im Vergleich zu
 - 71 900 bis 311 400 im damaligen Dossier (auf Basis von Angaben des RKI aus dem Jahr 2017 [44])
- Anteil der Patientinnen mit primär metastasiertem Mammakarzinom:
 - 7,8 % im aktuellen Dossier (auf Basis von Angaben des Krebsregisters Schleswig-Holstein für die Jahre 2015 bis 2017 [45]) im Vergleich zu
 - 7,1 % im damaligen Dossier (auf Basis einer Publikation zu Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein für die Jahre 2009 bis 2011, wobei dem Anteilswert die Jahre 2009 und 2010 zugrunde liegen [46])
- Anteil der Patientinnen mit Entwicklung von Metastasen innerhalb von 5 Jahren ab dem Diagnosezeitpunkt in einem früheren Stadium:
 - 11,3 % im aktuellen Dossier (Verweis des pU auf eine Auswertung des Tumorregisters München vom 25.08.2021 [47]) im Vergleich zu
 - 11,4 % im damaligen Dossier (übernommen aus dem Dossier zu Palbociclib [48] mit dortigem Verweis auf eine Auswertung des Tumorregisters München vom 02.03.2016)

- Anteil der Patientinnen in der Postmenopause (operationalisiert über den Anteil der Patientinnen ab 50 Jahren zum Diagnosezeitpunkt):
 - 84,0 % im aktuellen Dossier (entspricht dem Anteil im Jahr 2017 gemäß Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten am RKI mit Datenstand 16.03.2021 [49]) im Vergleich zu
 - 85,8 % im damaligen Dossier (übernommen aus dem Dossier zu Palbociclib [48] mit dortigem Verweis auf altersspezifische Inzidenzraten des Mammakarzinoms bei Frauen bezogen auf das Jahr 2012 sowie auf altersspezifische Bevölkerungszahlen für das Jahr 2015)

Der pU hält die so von ihm geschätzten Patientenzahlen, die je Fragestellung deutlich niedriger liegen als die vom G-BA angegebenen (siehe Tabelle 27), für realistisch und versorgungsrelevant. Jedoch veranschlagt der pU letztlich die vom G-BA angegebenen Patientenzahlen (Modul 3 B, Tabelle 3-11).

Tabelle 27 stellt die letztlich vom pU veranschlagten Patientenzahlen aus dem G-BA-Beschluss zum vorherigen Verfahren zu Abemaciclib [6] sowie seine eigenen Schätzungen, differenziert nach den Fragestellungen, gegenüber.

Tabelle 27: Gegenüberstellung der Patientenzahlen in der GKV

Bezeichnung der Patientengruppe	Angaben des G-BA ^a	Schätzungen des pU ^b
postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1)	ca. 7400–34 790	624–5036
postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1)	ca. 5470–24 900	387–3085

a. aus Beschluss des G-BA zum vorherigen Verfahren zu Abemaciclib [6]
 b. Der pU veranschlagt jedoch nicht diese Patientenzahlen, sondern die vom G-BA angegebenen.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU, die vom G-BA angegebenen Patientenzahlen heranzuziehen, ist nachvollziehbar. Der G-BA weist in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Palbociclib [50] darauf hin, dass die Patientenzahlen, auf denen die aktuellen Angaben des G-BA [6] basieren, insbesondere hinsichtlich ihrer Obergrenze mit großer Unsicherheit behaftet sind, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz (Untergrenze) als auch die Prävalenz (Obergrenze) übertragen wurde. Daraus resultiert eine Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze, da ein fortgeschrittenes Stadium mit einer ungünstigen Prognose verbunden ist und somit für die Inzidenz ein höherer Anteil als für die Prävalenz anzunehmen ist [50].

Die deutlich niedrigeren Anzahlen, die der pU ergänzend auf Basis seiner eigenen Schätzung angibt, stellen Unterschätzungen dar. Der maßgebliche Grund hierfür ist – wie bereits in der 1. Dossierbewertung zu Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant [11] erläutert – die vom pU vorgenommene Eingrenzung auf Patientinnen, die im Versorgungsgeschehen eine endokrine Behandlung mit Fulvestrant in der Erst- oder Zweitlinie erhalten. Diese Beschränkung auf Patientinnen mit bestimmter endokriner Behandlung ist nicht sachgerecht.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht für die Jahre 2021 bis 2025 von einer gleichbleibenden rohen Rate sowohl der Inzidenz als auch der 5-Jahres-Prävalenz des Mammakarzinoms aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 28 in Verbindung mit Tabelle 29.

In der Nutzenbewertung wurden für die Fragestellung B1 Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Dadurch werden die Patientinnen der Zielpopulation für die Fragestellung B1 in die Subgruppe mit viszeralem Metastasen und in die Subgruppe mit nicht viszeralem Metastasen unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation für die Fragestellung B1 liegen im Dossier keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich Patientengruppen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Für postmenopausale Frauen, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1), hat der G-BA 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 (Anastrozol, Letrozol) oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder

- Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidalen Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant.

Für postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), hat der G-BA eine weitere endokrine Therapie mit

- Tamoxifen oder
- Anastrozol oder
- Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder
- Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem nicht steroidal Aromatasehemmer gekommen ist, oder
- Ribociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Abemaciclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Palbociclib in Kombination mit einem nicht steroidal Aromatasehemmer (Anastrozol, Letrozol) oder
- Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder
- Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant

als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

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.

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie bei prä- und perimenopausalen Frauen werden nicht dargestellt und nicht bewertet, da sie nicht Gegenstand der vorliegenden Dossierbewertung sind (siehe Abschnitt 3.1.1).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [34,51-58].

Da in den Fachinformationen [34,51-58] 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 [34,51,57,58].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [34,51-58].

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 3.2.1).

Für Tamoxifen berücksichtigt der pU für seine Berechnung ausschließlich die Dosis von 20 mg täglich, da diese Dosis laut Fachinformation in der Regel ausreichend wirksam ist [54]. 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.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2021 wieder.

3.2.4 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 [59], Ribociclib [60] und Neratinib [61].

Es ist zu beachten, dass Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen anfallen, beispielsweise für

- die Überwachung des Blutbilds bei Tamoxifen [54] sowie zumindest im 1. Behandlungsjahr bei Abemaciclib [34], Ribociclib [57] und Palbociclib [58] und
- die Überwachung der Nierenfunktion bei Everolimus [56].

Für die übrigen Wirkstoffe stimmt das Vorgehen des pU, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, mit den Angaben in den Fachinformationen [51-53,55] überein.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 30 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Für Abemaciclib ermittelt der pU Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in Höhe von 24 252,03 €, die plausibel sind. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

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 3.2.1) niedrigere Jahrestherapiekosten.

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

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 [54] 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 Ribociclib, Palbociclib und Everolimus sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr plausibel. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant. 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 steigende Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren den Anteil der Frauen, die eine Chemotherapie oder eine endokrine Monotherapie erhalten, in den letzten Jahren deutlich reduziert hat.

Der pU gibt an, dass für Abemaciclib und Fulvestrant Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile als Kontraindikation zu berücksichtigen sind [34,51]. Außerdem nennt er für Fulvestrant eine schwere Einschränkung der Leberfunktion [51]. Der pU rechnet aber nicht mit einem grundsätzlichen Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Abemaciclib wird zur Behandlung von Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie angewendet. Dabei bezieht sich die Bewertung gemäß Befristung ausschließlich auf die postmenopausalen Patientinnen im Anwendungsgebiet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant sind je nach Vorbehandlung unterschiedlich.

Tabelle 28 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 28: Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs^b			
A1	postmenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie	<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) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	Zusatznutzen nicht belegt
B1	postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen oder ▪ Anastrozol oder ▪ Fulvestrant als Monotherapie; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Letrozol; nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Exemestan; nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung oder ▪ Everolimus in Kombination mit Exemestan; nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist oder ▪ Ribociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Abemaciclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Palbociclib in Kombination mit einem NSAI (Anastrozol, Letrozol) oder ▪ Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant oder ▪ Palbociclib in Kombination mit Fulvestrant 	<p>Patientinnen mit viszeralen Metastasen: Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen^{c, d}</p> <p>Patientinnen mit nicht viszeralen Metastasen: Hinweis auf einen geringeren Nutzen^{c, d}</p>
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine 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. In die Studien MONARCH 2 und MONARCH plus wurden nur Patientinnen mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>d. Der Zusatznutzen bzw. geringere Nutzen besteht ausschließlich gegenüber Fulvestrant, das vom G-BA als hinreichend geeigneter Komparator bewertet wird (siehe Tragenden Gründe des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren A18-73 [1])</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 29: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen	Kommentar
Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1)	7400–34 790 ^a	Das Vorgehen des pU, die vom G-BA im vorherigen Beschluss [6] angegebenen Anzahlen der Patientinnen je Fragestellung heranzuziehen, ist nachvollziehbar. Der G-BA weist darauf hin, dass die Patientenzahlen, auf denen die Angaben basieren, mit großer Unsicherheit behaftet sind, da die auf die Neuerkrankungen bezogene Stadienverteilung sowohl auf die Inzidenz als auch die Prävalenz übertragen wurde. Daraus resultiert auch eine Überschätzung der Patientenzahl bezüglich der Obergrenze [50].
	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1), davon diejenigen	5470–24 900 ^a	
	mit viszerale Metastasen	keine Angabe	-
	mit nicht viszerale Metastasen		
<p>a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 30: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Abemaciclib + Fulvestrant	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom	24 252,03 + 4413,63	0 + 0	0 + 0	24 252,03 + 4413,63	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich für Fulvestrant niedrigere Arzneimittelkosten. Für Abemaciclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Anastrozol	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1)	178,85	0	0	178,85	Die Angaben sind plausibel.
Letrozol		169,27	0	0	169,27	
Fulvestrant ^b		4413,63	0	0	4413,63	Die Angaben sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten.
Tamoxifen ^{c,d}		71,32	0	0	71,32	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind als untere Grenze plausibel. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Ribociclib + NSAI		29 657,77	0	0	29 657,77	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Ribociclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Anastrozol		+ 178,85 bzw.	+ 0	+ 0	+ 178,85 bzw.	
Letrozol		+ 169,27			+ 169,27	

Tabelle 30: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie (Fortsetzung)						
Abemaciclib + NSAI	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die noch keine initiale endokrine Therapie erhalten haben (Fragestellung A1)	24 252,03	0	0	24 252,03	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Abemaciclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Anastrozol		+ 178,85 bzw.	+ 0	+ 0	+ 178,85 bzw.	
Letrozol		+ 169,27			+ 169,27	
Palbociclib + NSAI		30 193,15	0	0	30 193,15	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Palbociclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Anastrozol		+ 178,85 bzw.	+ 0	+ 0	+ 178,85 bzw.	
Letrozol		+ 169,27			+ 169,27	
Ribociclib + Fulvestrant		29 657,77 + 4753,14	0 + 0	0 + 0	29 657,77 + 4753,14	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich für Fulvestrant niedrigere Arzneimittelkosten. Für Ribociclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Palbociclib + Fulvestrant		30 193,15 + 4753,14	0 + 0	0 + 0	30 193,15 + 4753,14	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich für Fulvestrant niedrigere Arzneimittelkosten. Für Palbociclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Tabelle 30: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zweckmäßige Vergleichstherapie (Fortsetzung)						
eine weitere endokrine Therapie mit Tamoxifen ^d	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1)	71,32	0	0	71,32	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind als untere Grenze plausibel. Bei Veranschlagung einer höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Anastrozol		178,85	0	0	178,85	Die Angaben sind plausibel.
Fulvestrant ^{b,c}		4413,63	0	0	4413,63	Die Angaben sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten.
Letrozol ^e		169,27	0	0	169,27	Die Angaben sind plausibel.
Exemestan ^f		424,50	0	0	424,50	
Everolimus + Exemestan ^g		12 958,96 + 424,50	0 + 0	0 + 0	12 958,96 + 424,50	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Everolimus fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Ribociclib + NSAI		29 657,77	0	0	29 657,77	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Ribociclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Anastrozol		+ 178,85 bzw.	+ 0	+ 0	+ 178,85 bzw.	
Letrozol	+ 169,27			+ 169,27		

Tabelle 30: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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
zweckmäßige Vergleichstherapie (Fortsetzung)						
eine weitere endokrine Therapie mit	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten (Fragestellung B1)					
Abemaciclib + NSAI		24 252,03	0	0	24 252,03	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Abemaciclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Anastrozol		+ 178,85 bzw.	+ 0	+ 0	+ 178,85 bzw.	
Letrozol		+ 169,27			+ 169,27	
Palbociclib + NSAI		30 193,15	0	0	30 193,15	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Palbociclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Anastrozol	+ 178,85 bzw.	+ 0	+ 0	+ 178,85 bzw.		
Letrozol	+ 169,27			+ 169,27		
Ribociclib + Fulvestrant	29 657,77 + 4753,14	0 + 0	0 + 0	29 657,77 + 4753,14	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich für Fulvestrant niedrigere Arzneimittelkosten. Für Ribociclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.	
Palbociclib + Fulvestrant	30 193,15 + 4753,14	0 + 0	0 + 0	30 193,15 + 4753,14	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Je Folgejahr ergeben sich für Fulvestrant niedrigere Arzneimittelkosten. Für Palbociclib fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.	

Tabelle 30: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige 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. in der Monotherapie ausschließlich für das östrogenrezeptorpositive Mammakarzinom zugelassen [51] c. wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind d. außerhalb der adjuvanten Therapie ausschließlich für das metastasierende Mammakarzinom zugelassen [54] e. nur für Patientinnen mit Rezidiv oder Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung f. nur für Patientinnen mit Progress nach einer Antiöstrogen-Behandlung g. nur für Patientinnen ohne symptomatische viszerale Metastasierung, nachdem es zu einer Progression nach einem NSAI gekommen ist</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; NSAI: nicht steroidaler Aromatasehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 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.

„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.

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 (NW) können eine Dosisunterbrechung und/oder Dosisreduktion erforderlich machen (Empfehlungen zur Dosisanpassung bei hämatologischen Toxizitäten, Diarrhö, Anstieg der Aminotransferasen, interstitieller Lungenerkrankung/Pneumonitis sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten mit Ausnahme der vorgenannten, 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 FI).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Dosisanpassungen aufgrund des Alters sind nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Verzenios ist zum Einnehmen bestimmt.

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Neutropenie
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen
- Venöse Thromboembolie
- Erhöhte Aminotransferasen
- Diarrhö
- Interstitielle Lungenerkrankung / Pneumonitis
- Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren sollte aufgrund des Risikos einer verminderten Wirksamkeit von Abemaciclib vermieden werden.
- Viszerale Krise

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

- Lactose
- Natrium

(Zu weiteren Angaben siehe FI).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Abemaciclib

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

- CYP3A4-Inhibitoren

- CYP3A4-Induktoren

Auswirkungen von Abemaciclib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

- Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Verzenio 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 Verzenio Fatigue oder Schwindel auftreten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie

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

Diarrhö

Diarrhö war die am häufigsten berichtete NW. Die Inzidenz war während des ersten Monats der Behandlung mit Abemaciclib am höchsten und sank anschließend. Unter supportiver Therapie wie Loperamid und/oder Dosisanpassung von Abemaciclib ging die Diarrhö auf das Ausgangsniveau oder einen niedrigeren Grad zurück.

Erhöhte Aminotransferasen

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

Kreatinin

Auch wenn es sich dabei nicht um eine Toxizität handelt, führte die Behandlung mit Abemaciclib bei 98,3% der Patientinnen (basierend auf Laborbefunden) zu einem Anstieg der Kreatinin-Serumwerte, bei 1,9% Grad 3 oder 4 (basierend auf Laborbefunden). Bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant allein erhielten, wurde bei 78,4% ein Anstieg der Kreatinin-Serumwerte berichtet (alle Grade). 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).

Überdosierung

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

5 Literatur

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

1. 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; Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 2019 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5714/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_TrG.pdf.
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 Fulvestrant) [online]. 2019 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3768/2019-05-02_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 2019 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4062/2019-12-05_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Abemaciclib (Brustkrebs; in Kombination mit Fulvestrant) [online]. 2019 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6185/2019-12-05_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-401_TrG.pdf.
5. 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 Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) [online]. 2020 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6826/2020-09-03_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-531_TrG.pdf.
6. 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.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) - 01. April [online]. 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4772/2021-04-01_AM-RL-XII_Abemaciclib_Frist_D-531_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) - 01. April [online]. 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7423/d7b74391f22d93d212bde262304343fb/2021-04-01_AM-RL-XII_Abemaciclib_Frist_D-531_TrG.pdf.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-73_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-32_abemaciclib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. AstraZeneca. Faslodex 250 mg Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 05.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Eli Lilly. MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without Abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer; study I3Y-MC-JPBL; Clinical Study Report Addendum for the Interim Overall Survival Analysis [unveröffentlicht]. 2019.
15. Eli Lilly. A Study of Abemaciclib (LY2835219) Combined With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor Positive HER2 Negative Breast Cancer (MONARCH 2) [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107703>.

16. Eli Lilly Japan. MONARCH 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant With or Without abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women With Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. 2016 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142614>.
17. Eli Lilly. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Study of Fulvestrant with or without abemaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, for Women with Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer [online]. [Zugriff: 11.01.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004728-13.
18. Toi M, Inoue K, Masuda N et al. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for East Asian patients with HR+, HER2- advanced breast cancer: MONARCH 2 & 3 trials. *Cancer Sci* 2021; 112(6): 2381-2392. <https://dx.doi.org/10.1111/cas.14877>.
19. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35(25): 2875-2884. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585>.
20. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6(1): 116-124. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4782>.
21. Neven P, Rugo HS, Tolaney SM et al. Abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in premenopausal women: subgroup analysis from the MONARCH 2 trial. *Breast Cancer Res* 2021; 23(1): 87. <https://dx.doi.org/10.1186/s13058-021-01463-2>.
22. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/535/#dossier>.
23. Lilly Deutschland. Abemaciclib (Verzenios); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/410/#dossier>.
24. Kaufman PA, Toi M, Neven P et al. Health-Related Quality of Life in MONARCH 2: Abemaciclib plus Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer After Endocrine Therapy. *Oncologist* 2020; 25(2): e243-e251. <https://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0551>.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (Mammakarzinom; Kombination mit Fulvestrant) – Addendum zum Auftrag A18-73 [online]. 2019 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-25_abemaciclib_addendum-zum-auftrag-a18-73_v1-0.pdf.

26. Inoue K, Masuda N, Iwata H et al. Japanese subpopulation analysis of MONARCH 2: phase 3 study of abemaciclib plus fulvestrant for treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy. *Breast Cancer* 2021; 28(5): 1038-1050. <https://dx.doi.org/10.1007/s12282-021-01239-8>.
27. Goetz MP, Okera M, Wildiers H et al. Safety and efficacy of abemaciclib plus endocrine therapy in older patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: an age-specific subgroup analysis of MONARCH 2 and 3 trials. *Breast Cancer Res Treat* 2021; 186(2): 417-428. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-020-06029-y>.
28. Badaoui S, Kichenadasse G, Rowland A et al. Patient-Reported Outcomes Predict Progression-Free Survival of Patients with Advanced Breast Cancer Treated with Abemaciclib. *Oncologist* 2021; 26(7): 562-568. <https://dx.doi.org/10.1002/onco.13806>.
29. European Medicines Agency. Verzenio; Assessment report [online]. 2018 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/verzenio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
30. Neven P, Johnston SRD, Toi M et al. MONARCH 2: Subgroup Analysis of Patients Receiving Abemaciclib Plus Fulvestrant as First-Line and Second-Line Therapy for HR(+), HER2(-)-Advanced Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2021; 27(21): 5801-5809. <https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4685>.
31. 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 [unveröffentlicht]. 2019.
32. Eli Lilly. A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Breast Cancer (MONARCH plus) [online]. 2021 [Zugriff: 11.01.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763566>.
33. 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>.
34. Lilly. Verzenio 50 / 100 / 150 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 01.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

36. Xu F, Jiang Z. CSCO BC guideline: updates for hormone receptor-positive breast cancer in 2020. *Translational Breast Cancer Research* 2020; 1.
37. World Health Organization. WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents [online]. 2019 [Zugriff: 21.10.2021]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A19-86 [online]. 2020 [Zugriff: 15.01.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-86_Atezolizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 05.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant) [online]. 2021 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4772/2021-04-01_AM-RL-XII_Abemaciclib_Frist_D-531_BAnz.pdf.
42. 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: 02.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2947/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_BAnz.pdf.
43. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016; 12. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50 [online]. 2019 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c50_brust.pdf?_blob=publicationFile.

44. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. 2017 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf?__blob=publicationFile.
45. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein – Band 12 – Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2015 bis 2017, Dreijahresbericht [online]. 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-11-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2015-bis-2017-dreijahresbericht>.
46. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebs in Schleswig-Holstein – Band 10 – Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011, Dreijahresbericht [online]. [Zugriff: 07.02.2022]. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/bericht/krebs-in-schleswig-holstein-band-10-inzidenz-und-mortalitaet-in-den-jahren-2009-bis-2011-dreijahresbericht>.
47. Tumorregister München. ICD-10 C50: Mammakarzinom (Frauen) [online]. 2021 [Zugriff: 19.10.2021]. URL: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC50f_G-ICD-10-C50-Mammakarzinom-Frauen-Survival.pdf.
48. Pfizer Pharma. Palbociclib (IBRANCE); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2016 [Zugriff: 07.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/269/#dossier>.
49. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
50. 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.
51. Mylan. Fachinformation Fulvestrant Mylan 250 mg Injektionslösung. September. 2020.
52. biomo pharma. Fachinformation anastrozol-biomo 1 mg Filmtabletten. Februar. 2021.
53. biomo pharma. Fachinformation; letrozol-biomo 2,5 mg Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 10.12.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
54. Heumann. Tamoxifen 20 Heumann [online]. 2020 [Zugriff: 10.12.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
55. 1 A Pharma. Exemestan - 1 A Pharma 25 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 10.12.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
56. Ethypharm. Fachinformation Everolimus Ethypharm 10 mg Tabletten. November. 2020.
57. Novartis Europharm. Fachinformation Kisqali 200 mg Filmtabletten. Mai. 2021.
58. Pfizer Europe. Fachinformation Ibrance 75 mg / 100 mg / 125 mg Filmtabletten. Juli. 2021.

59. 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: 02.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf.

60. 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: 02.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf.

61. 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 Neratinib (Mammakarzinom, HR-positiv, HER2-positiv, adjuvante Behandlung) [online]. 2020 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6566/2020-05-14_AM-RL_XII_Neratinib_D-506_TrG.pdf.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

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

Anhang B Fragestellung A1 (postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

B.1 Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

B.1.1 MONARCH 2

B.1.1.1 Mortalität

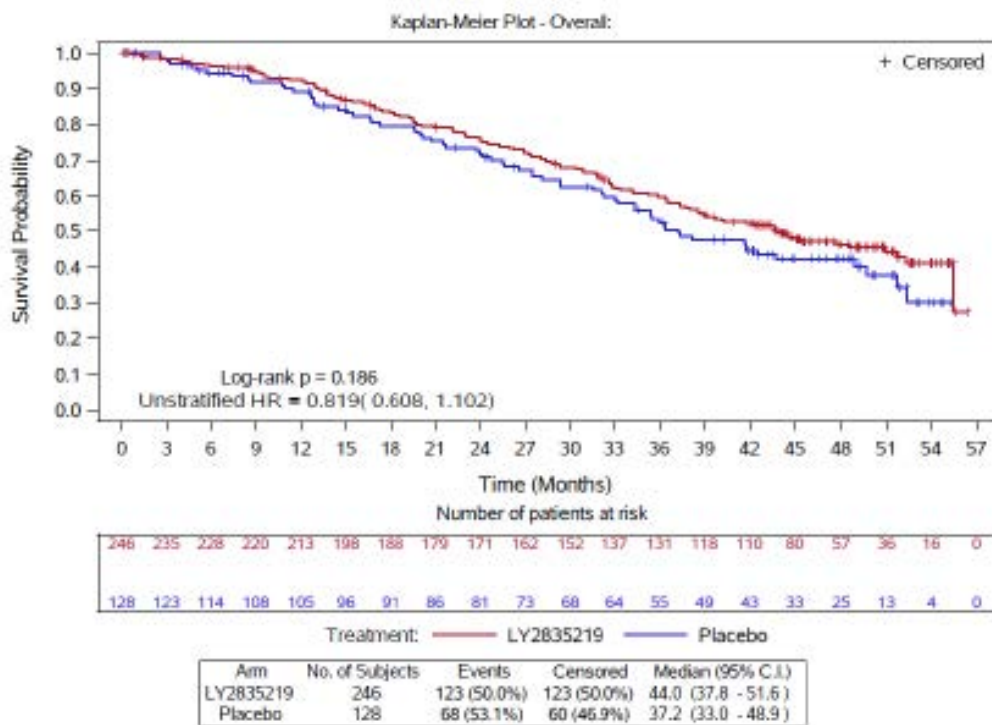


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung A1 (MONARCH 2)

B.1.1.2 Morbidität

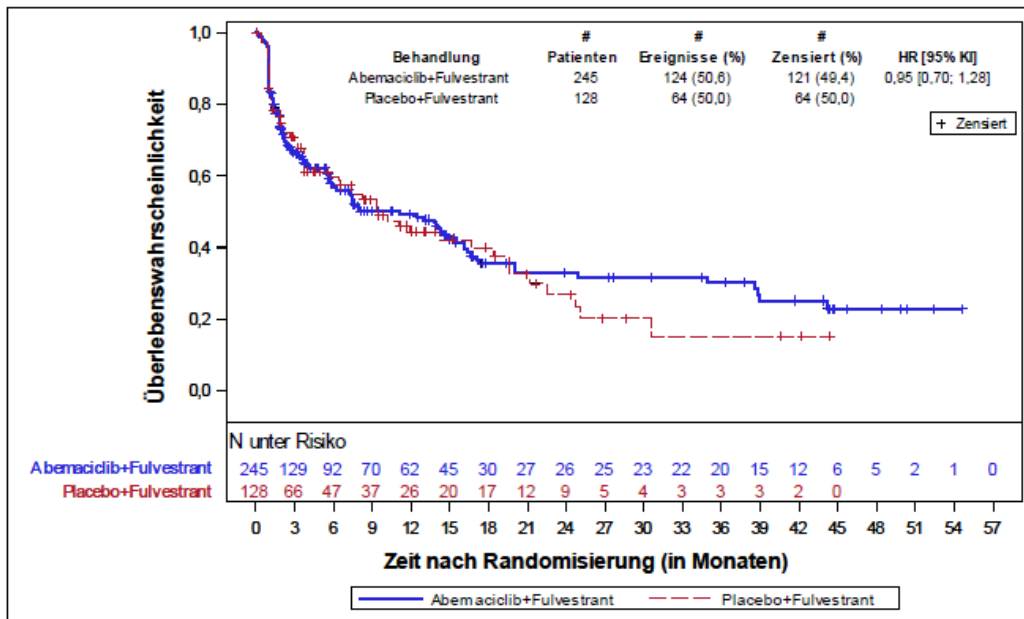


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (kombinierter Endpunkt: stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden oder Zunahme Schmerzmittelgebrauch um ≥ 1 Stufe), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

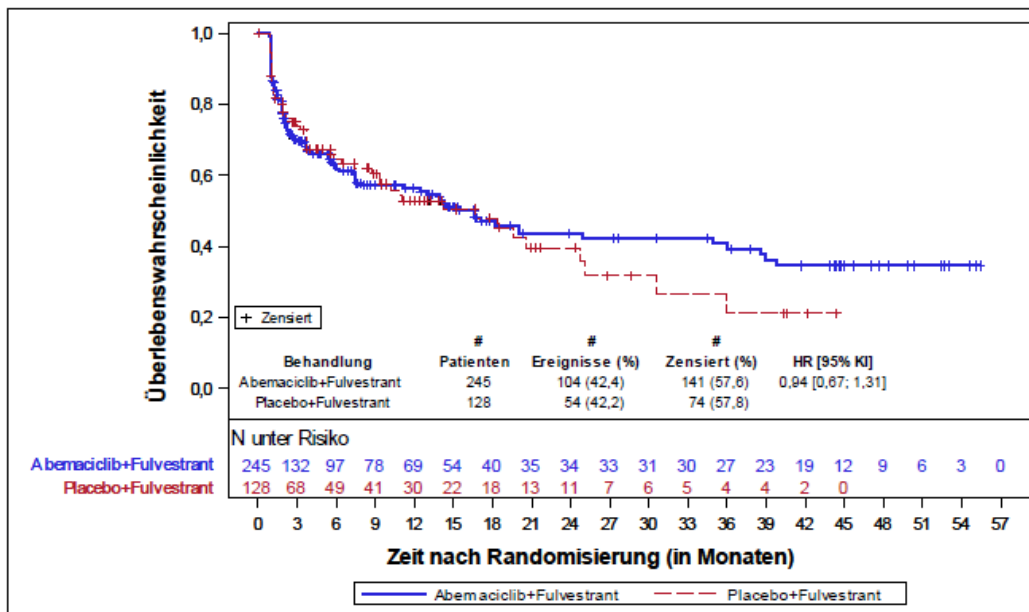


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

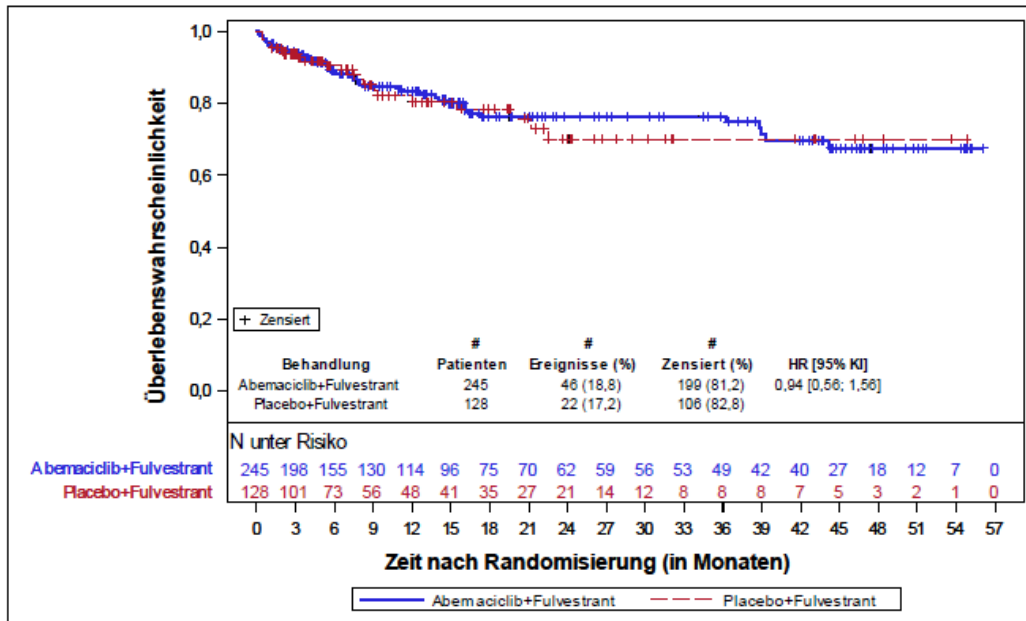


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

B.1.1.3 Nebenwirkungen

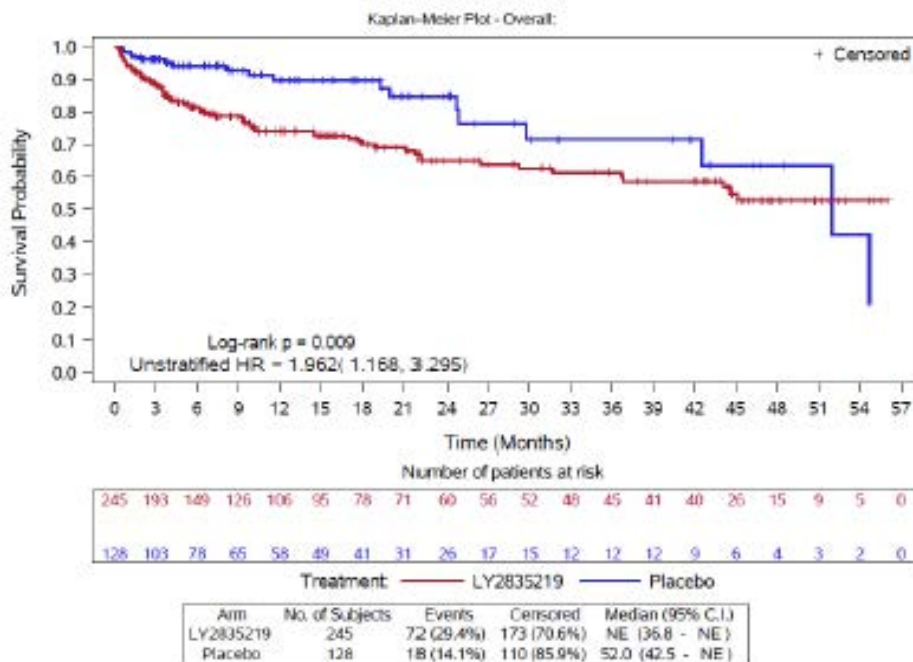


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs, Fragestellung A1 (MONARCH 2)

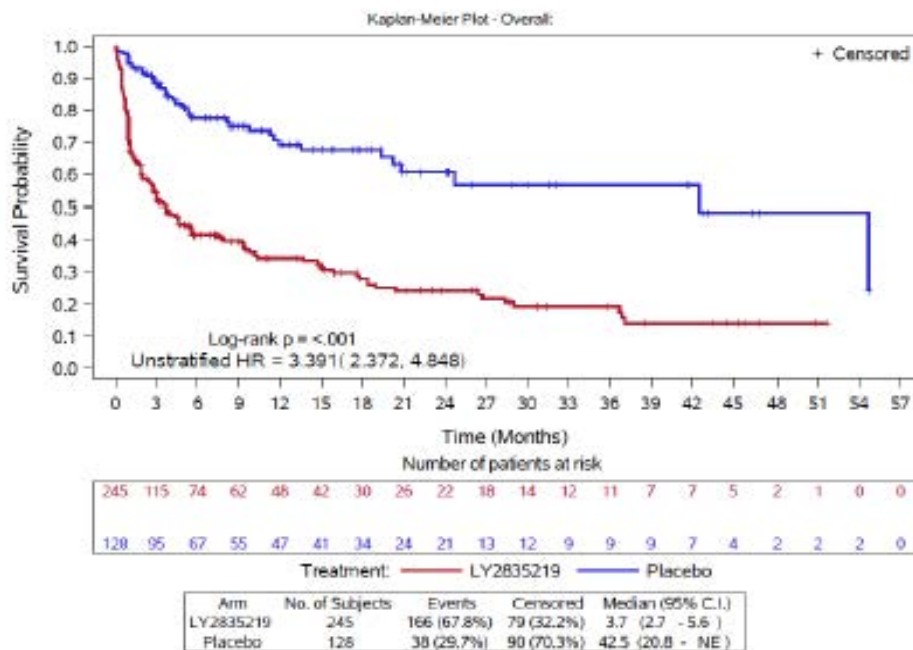


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

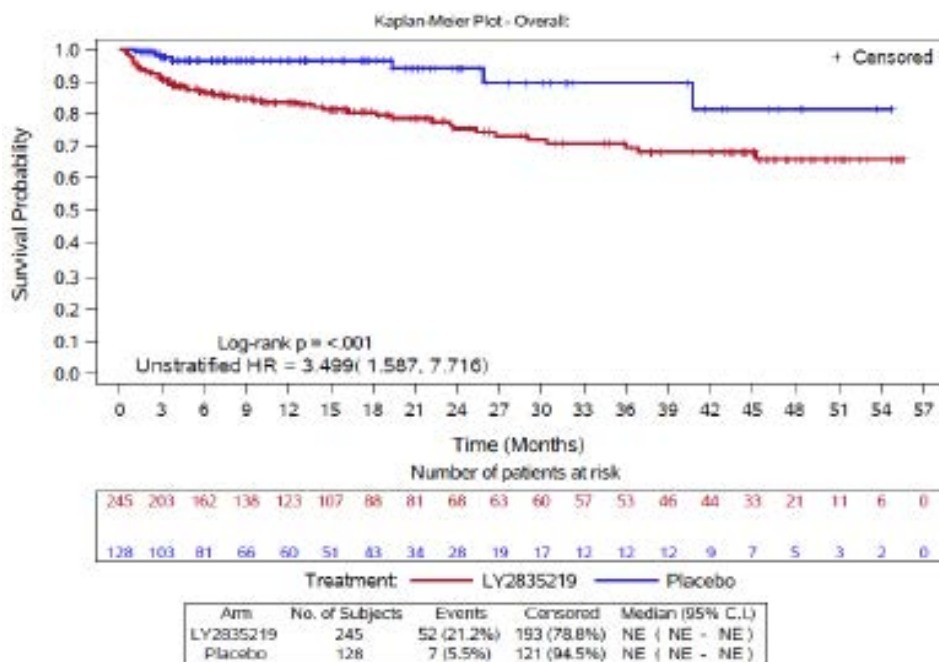


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs, Fragestellung A1 (MONARCH 2)

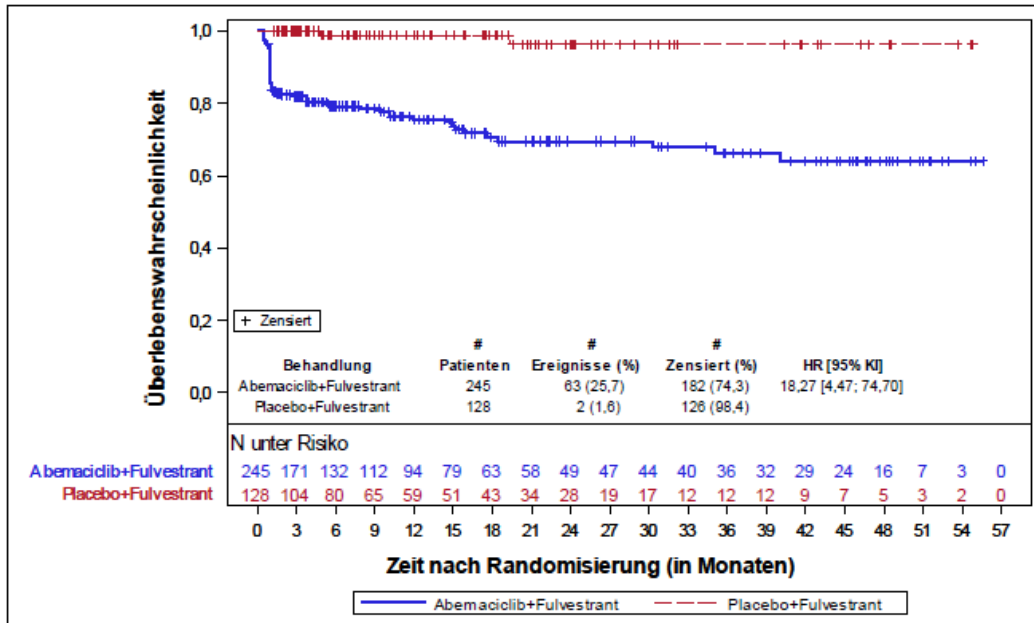


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

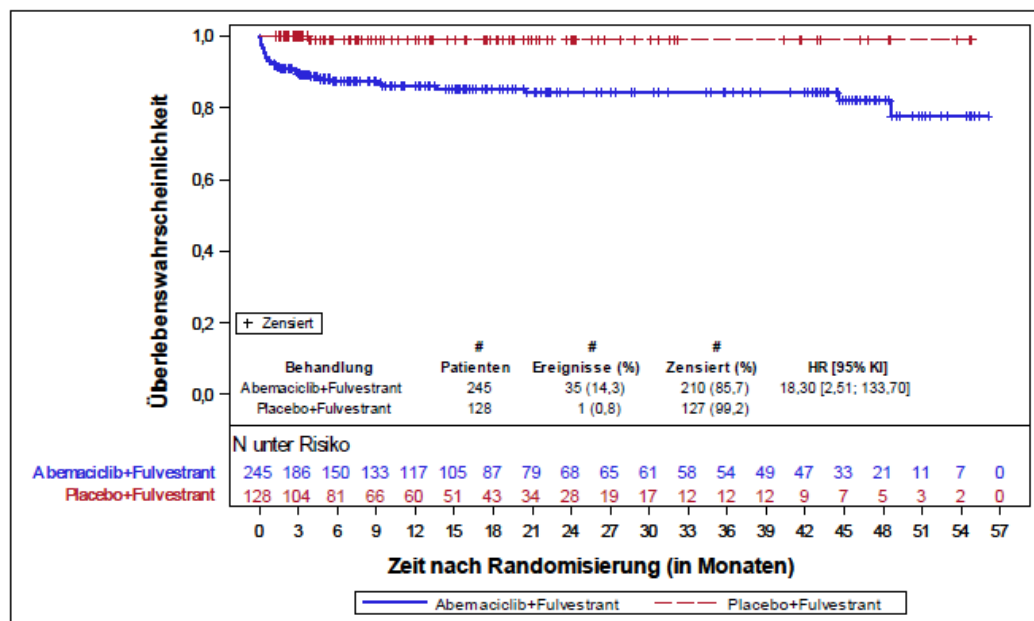


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

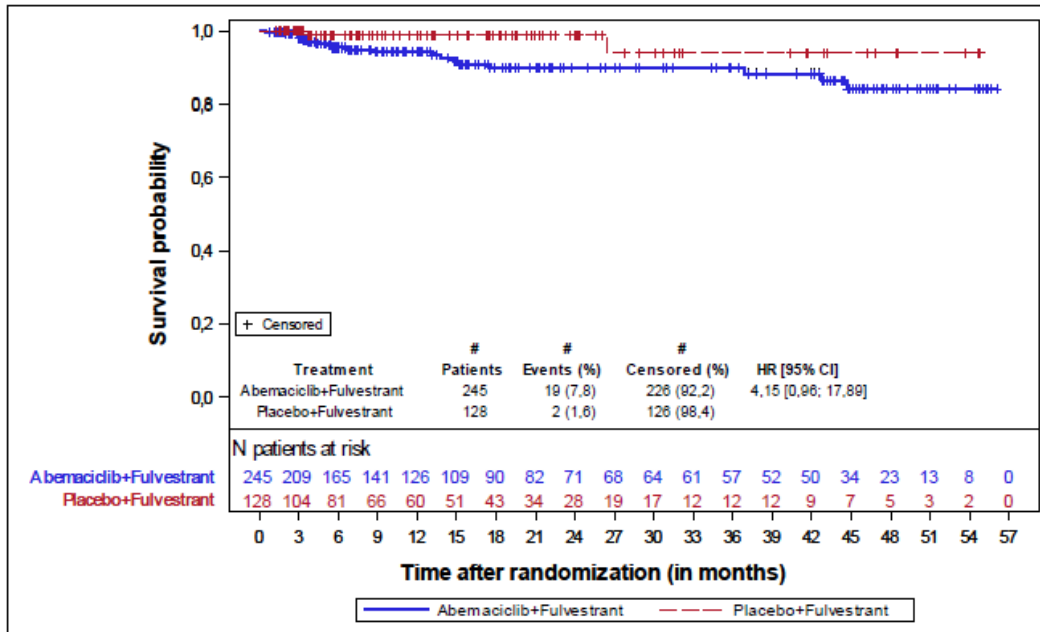


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

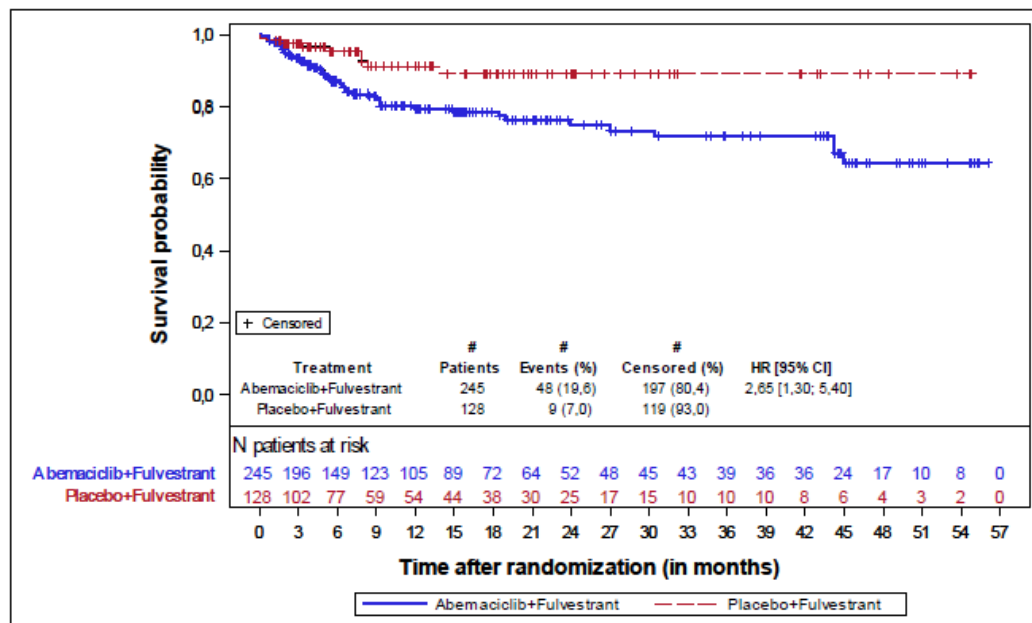


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

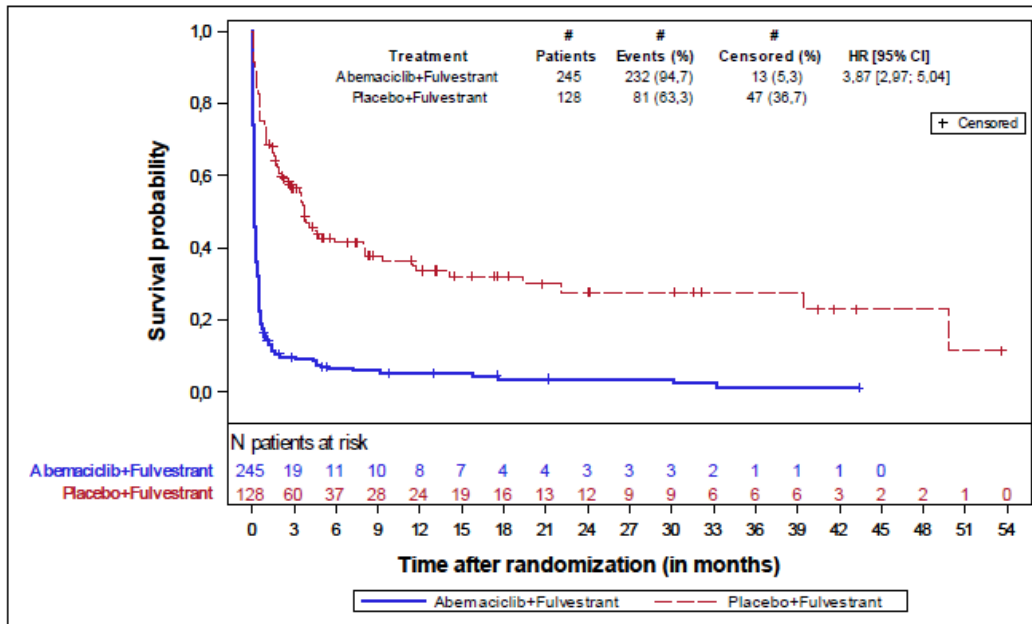


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

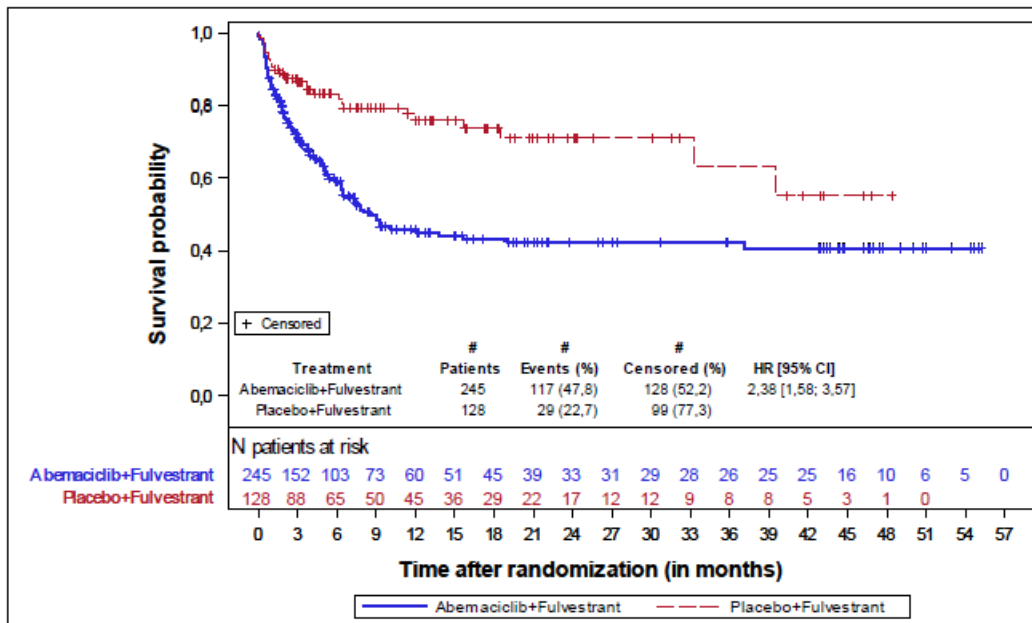


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

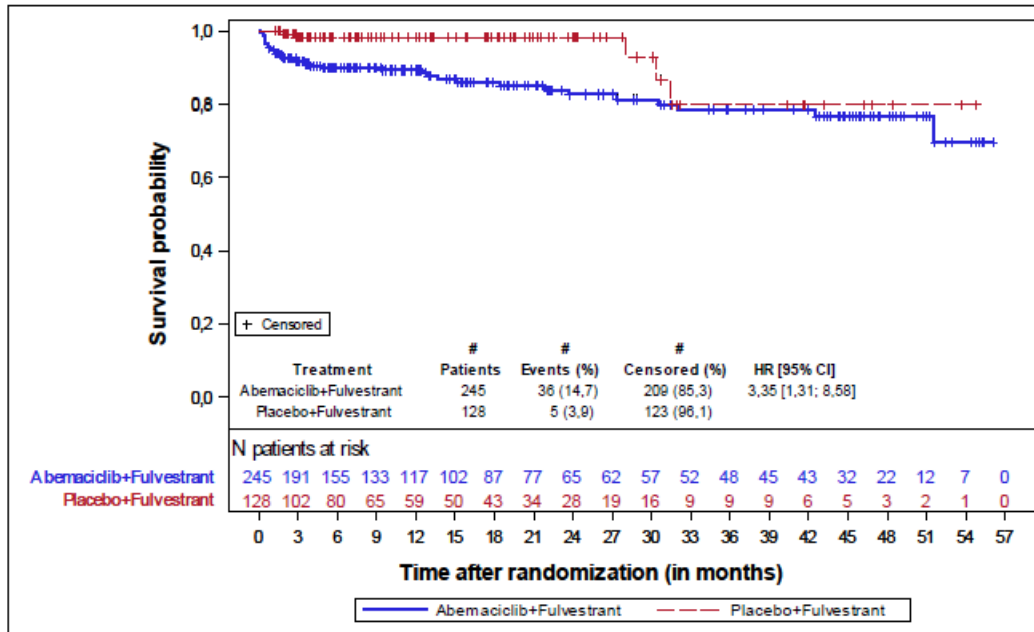


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, UEs), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

B.1.2 MONARCH plus

B.1.2.1 Mortalität

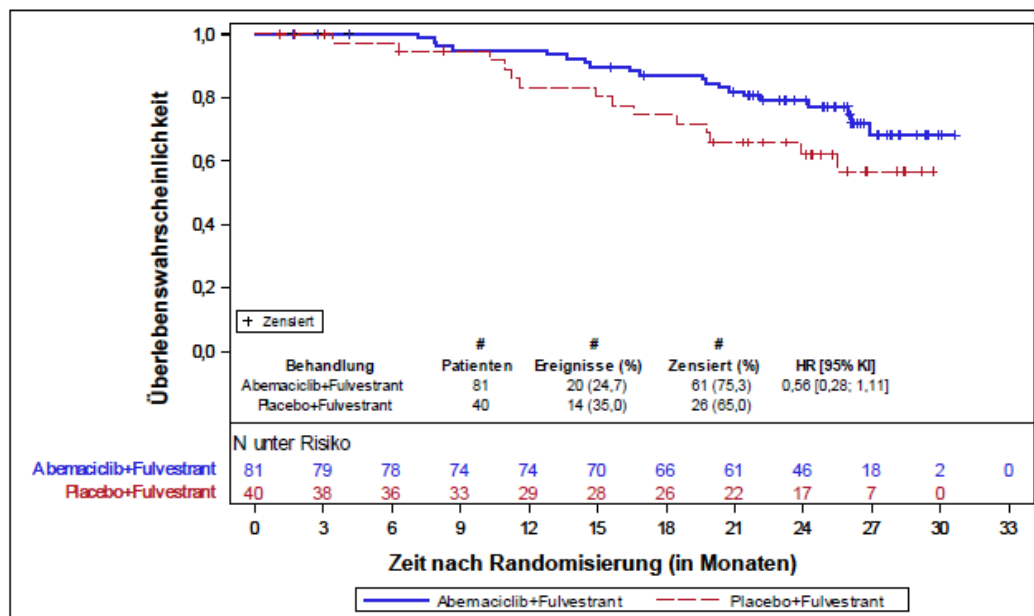


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung A1 (MONARCH plus)

B.1.2.2 Morbidität

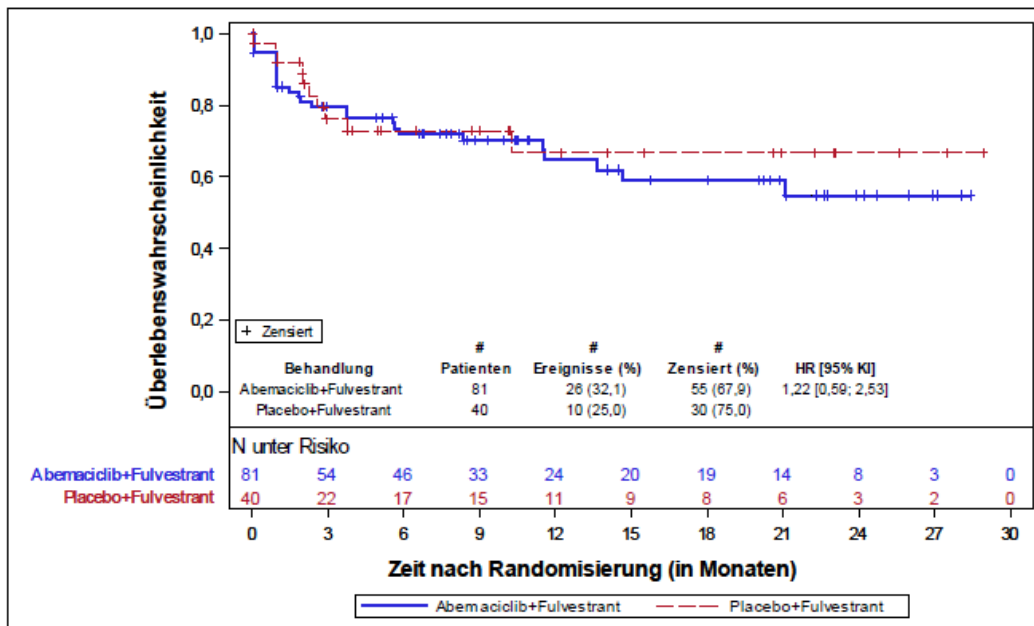


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

B.1.2.3 Nebenwirkungen

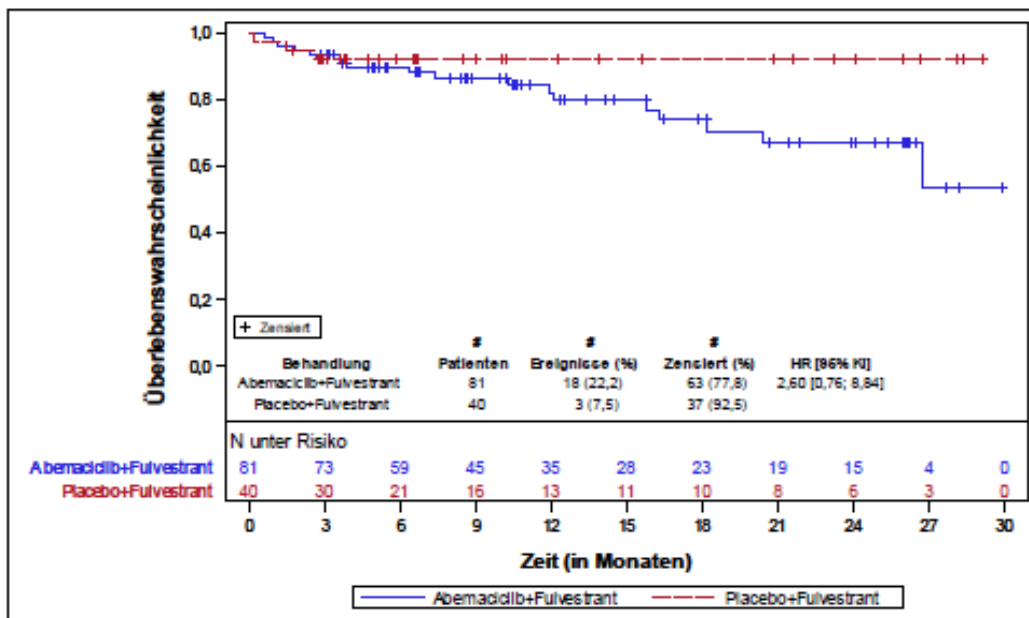


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs, Fragestellung A1 (MONARCH plus)

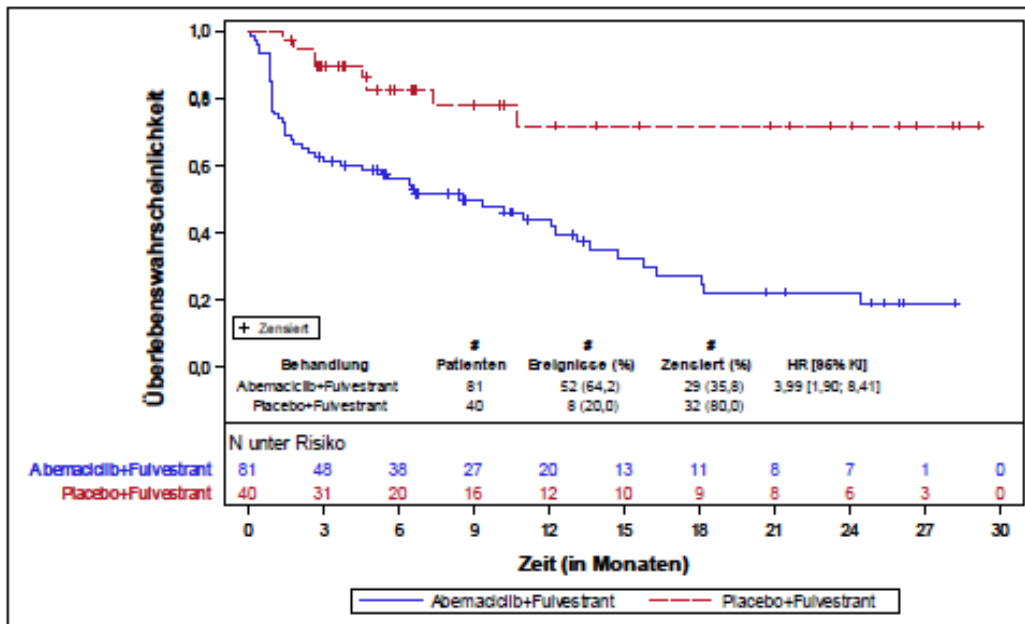


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs, Fragestellung A1 (MONARCH plus)

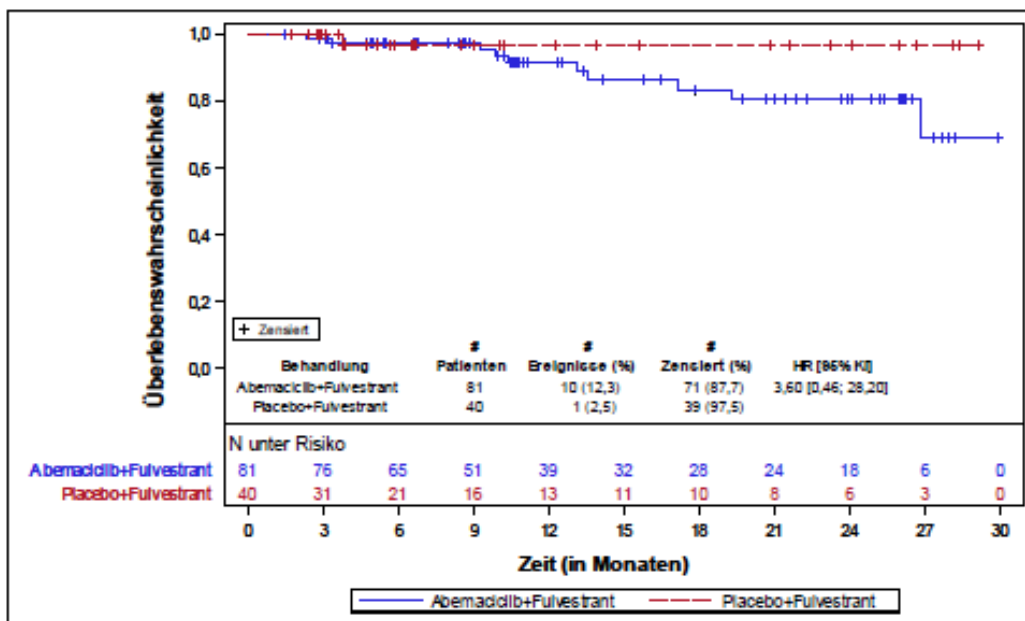


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Fragestellung A1 (MONARCH plus)

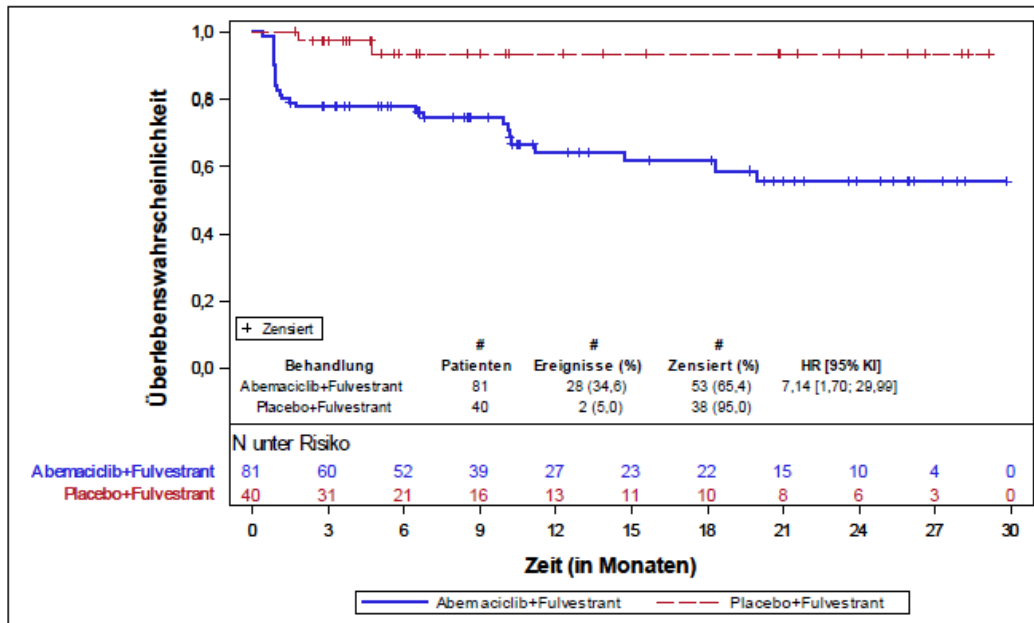


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

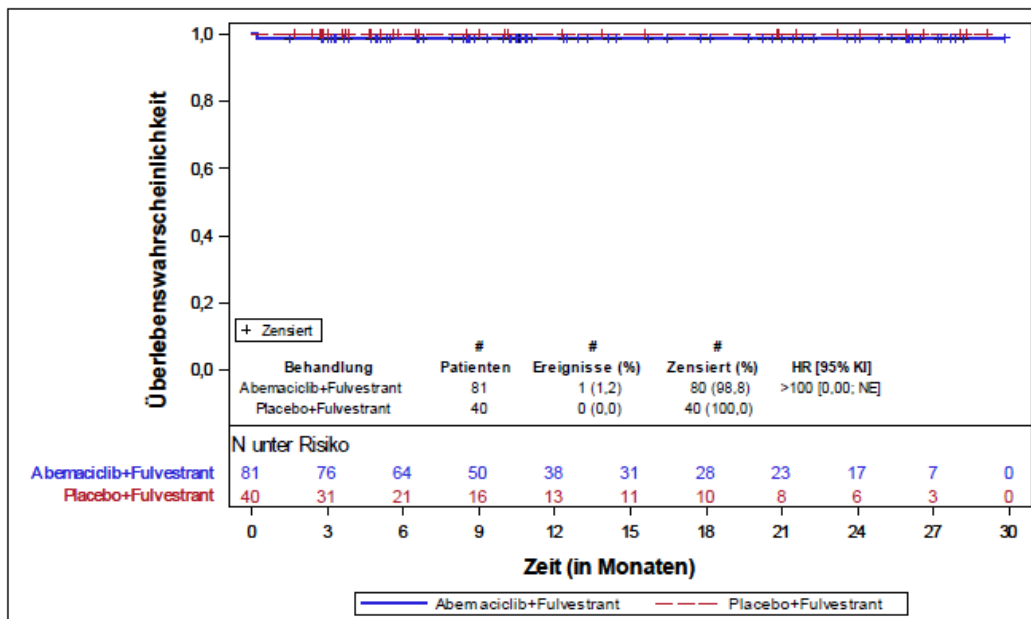


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

B.2 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 Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (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.

B.2.1 MONARCH 2

Tabelle 31: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 245	Placebo + Fulvestrant N = 128
MONARCH 2		
Gesamtrate UEs	242 (98,8)	117 (91,4)
Gastrointestinal disorders	232 (94,7)	81 (63,3)
Diarrhoea	210 (85,7)	35 (27,3)
Nausea	125 (51,0)	32 (25,0)
Abdominal pain	89 (36,3)	23 (18,0)
Vomiting	71 (29,0)	15 (11,7)
Stomatitis	44 (18,0)	11 (8,6)
Constipation	36 (14,7)	20 (15,6)
Dyspepsia	25 (10,2)	10 (7,8)
Dry mouth	21 (8,6)	5 (3,9)
Gastrooesophageal reflux disease	17 (6,9)	4 (3,1)
Abdominal distension	11 (4,5)	2 (1,6)
General disorders and administration site conditions	168 (68,6)	60 (46,9)
Fatigue	120 (49,0)	39 (30,5)
Oedema peripheral	39 (15,9)	10 (7,8)
Pyrexia	31 (12,7)	8 (6,3)
Influenza like illness	21 (8,6)	7 (5,5)
Chills	19 (7,8)	1 (0,8)
Pain	17 (6,9)	7 (5,5)
Injection site reaction	16 (6,5)	9 (7,0)
Non-cardiac chest pain	14 (5,7)	5 (3,9)
Localised oedema	10 (4,1)	2 (1,6)
Blood and lymphatic system disorders	142 (58,0)	14 (10,9)
Neutropenia	111 (45,3)	3 (2,3)
Anaemia	77 (31,4)	7 (5,5)
Leukopenia	73 (29,8)	2 (1,6)
Thrombocytopenia	37 (15,1)	3 (2,3)
Lymphopenia	22 (9,0)	1 (0,8)
Nervous system disorders	121 (49,4)	40 (31,3)
Headache	54 (22,0)	14 (10,9)
Dysgeusia	46 (18,8)	4 (3,1)
Dizziness	45 (18,4)	12 (9,4)
Neuropathy	24 (9,8)	13 (10,2)

Tabelle 31: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
	N = 245	N = 128
Musculoskeletal and connective tissue disorders	118 (48,2)	57 (44,5)
Arthralgia	43 (17,6)	16 (12,5)
Back pain	32 (13,1)	20 (15,6)
Muscular weakness	32 (13,1)	9 (7,0)
Pain in extremity	32 (13,1)	8 (6,3)
Myalgia	24 (9,8)	9 (7,0)
Bone pain	12 (4,9)	10 (7,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	117 (47,8)	29 (22,7)
Alopecia	46 (18,8)	4 (3,1)
Rash	34 (13,9)	7 (5,5)
Pruritus	28 (11,4)	10 (7,8)
Dry skin	22 (9,0)	5 (3,9)
Dermatitis acneiform	11 (4,5)	5 (3,9)
Nail ridging	11 (4,5)	1 (0,8)
Metabolism and nutrition disorders	114 (46,5)	30 (23,4)
Decreased appetite	78 (31,8)	17 (13,3)
Hypokalaemia	25 (10,2)	3 (2,3)
Dehydration	18 (7,3)	2 (1,6)
Infections and infestations	110 (44,9)	37 (28,9)
Upper respiratory tract infection	41 (16,7)	10 (7,8)
Urinary tract infection	24 (9,8)	4 (3,1)
Sinusitis	13 (5,3)	3 (2,3)
Lung infection	12 (4,9)	1 (0,8)
Pharyngitis	11 (4,5)	2 (1,6)
Skin infection	11 (4,5)	4 (3,1)
Investigations	109 (44,5)	24 (18,8)
Aspartate aminotransferase increased	42 (17,1)	9 (7,0)
Alanine aminotransferase increased	41 (16,7)	7 (5,5)
Weight decreased	41 (16,7)	6 (4,7)
Blood creatinine increased	33 (13,5)	2 (1,6)
Blood alkaline phosphatase increased	17 (6,9)	1 (0,8)
Gamma-glutamyltransferase increased	13 (5,3)	1 (0,8)

Tabelle 31: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 245	Placebo + Fulvestrant N = 128
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	105 (42,9)	38 (29,7)
Cough	43 (17,6)	17 (13,3)
Dyspnoea	29 (11,8)	19 (14,8)
Rhinitis allergic	13 (5,3)	1 (0,8)
Oropharyngeal pain	12 (4,9)	7 (5,5)
Epistaxis	11 (4,5)	3 (2,3)
Vascular disorders	72 (29,4)	23 (18,0)
Hot flush	35 (14,3)	15 (11,7)
Embolism	17 (6,9)	0 (0)
Lymphoedema	13 (5,3)	2 (1,6)
Hypertension	11 (4,5)	4 (3,1)
Eye disorders	48 (19,6)	9 (7,0)
Lacrimation increased	22 (9,0)	3 (2,3)
Vision blurred	11 (4,5)	4 (3,1)
Psychiatric disorders	46 (18,8)	22 (17,2)
Depression	22 (9,0)	6 (4,7)
Insomnia	20 (8,2)	12 (9,4)
Anxiety	13 (5,3)	1 (0,8)
Injury, poisoning and procedural complications	44 (18,0)	13 (10,2)
Fall	21 (8,6)	6 (4,7)
Contusion	12 (4,9)	2 (1,6)
Renal and urinary disorders	36 (14,7)	5 (3,9)
Cardiac disorders	21 (8,6)	12 (9,4)
Reproductive system and breast disorders	14 (5,7)	7 (5,5)
Not coded	13 (5,3)	2 (1,6)
Not coded	13 (5,3)	2 (1,6)
Immune system disorders	12 (4,9)	3 (2,3)
Hypersensitivity	11 (4,5)	3 (2,3)
Ear and labyrinth disorders	11 (4,5)	8 (6,3)
Surgical and medical procedures	11 (4,5)	8 (6,3)

a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B (Anhang 4-G) des Dossiers 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 32: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 245	Placebo + Fulvestrant N = 128
SOC^b		
MONARCH 2		
Gesamtrate SUEs	72 (29,4)	18 (14,1)
Infections and infestations	16 (6,5)	1 (0,8)
Gastrointestinal disorders	15 (6,1)	3 (2,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (4,1)	4 (3,1)
<p>a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Kontrollarm bei ≥ 5 % aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 19.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B (Anhang 4-G) des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 33: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 245	Placebo + Fulvestrant N = 128
SOC^b		
PT^b		
MONARCH 2		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	166 (67,8)	38 (29,7)
Blood and lymphatic system disorders	82 (33,5)	4 (3,1)
Neutropenia	62 (25,3)	2 (1,6)
Leukopenia	21 (8,6)	0 (0)
Anaemia	19 (7,8)	2 (1,6)
Lymphopenia	10 (4,1)	1 (0,8)
Gastrointestinal disorders	52 (21,2)	9 (7,0)
Diarrhoea	35 (14,3)	1 (0,8)
Investigations	30 (12,2)	7 (5,5)
Alanine aminotransferase increased	14 (5,7)	3 (2,3)
Metabolism and nutrition disorders	23 (9,4)	7 (5,5)
Hypokalaemia	12 (4,9)	1 (0,8)
Infections and infestations	22 (9,0)	3 (2,3)
General disorders and administration site conditions	17 (6,9)	6 (4,7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (5,3)	7 (5,5)
Vascular disorders	12 (4,9)	2 (1,6)
Nervous system disorders	10 (4,1)	5 (3,9)
a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Kontrollarm bei ≥ 5 % aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B (Anhang 4-G) des Dossiers 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 34: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 245	Placebo + Fulvestrant N = 128
SOC^b		
PT^b		
MONARCH 2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	52 (21,2)	7 (5,5)
Blood and lymphatic system disorders	10 (4,1)	0 (0)
Neutropenia	8 (3,3)	0 (0)
Leukopenia	1 (0,4)	0 (0)
Thrombocytopenia	1 (0,4)	0 (0)
Investigations	10 (4,1)	1 (0,8)
Alanine aminotransferase increased	3 (1,2)	0 (0)
Weight decreased	2 (0,8)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,4)	1 (0,8)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0,4)	0 (0)
Blood bilirubin increased	1 (0,4)	0 (0)
Blood creatinine increased	1 (0,4)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,4)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	9 (3,7)	0 (0)
Diarrhoea	5 (2,0)	0 (0)
Abdominal distension	1 (0,4)	0 (0)
Abdominal pain	1 (0,4)	0 (0)
Gastritis	1 (0,4)	0 (0)
Nausea	1 (0,4)	0 (0)
Cardiac disorders	4 (1,6)	1 (0,8)
Myocardial infarction	1 (0,4)	0 (0)
Palpitations	1 (0,4)	0 (0)
Supraventricular tachycardia	1 (0,4)	0 (0)
Ventricular tachycardia	1 (0,4)	0 (0)
Cardiac arrest	0 (0)	1 (0,8)
Infections and infestations	4 (1,6)	0 (0)
Sepsis	2 (0,8)	0 (0)
Enterocolitis infectious	1 (0,4)	0 (0)
Lung infection	1 (0,4)	0 (0)
Renal and urinary disorders	3 (1,2)	0 (0)
Acute kidney injury	2 (0,8)	0 (0)
Hydronephrosis	1 (0,4)	0 (0)

Tabelle 34: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 245	Placebo + Fulvestrant N = 128
Hepatobiliary disorders	2 (0,8)	0 (0)
Hepatic failure	1 (0,4)	0 (0)
Hepatic function abnormal	1 (0,4)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (0,8)	1 (0,8)
Fracture	1 (0,4)	0 (0)
Limb injury	1 (0,4)	0 (0)
Hip fracture	0 (0)	1 (0,8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (0,8)	0 (0)
Pneumonitis	1 (0,4)	0 (0)
Respiratory failure	1 (0,4)	0 (0)
Vascular disorders	2 (0,8)	0 (0)
Embolism	2 (0,8)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,4)	0 (0)
Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0,4)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (0,4)	2 (1,6)
Decreased appetite	1 (0,4)	1 (0,8)
Hyponatraemia	0 (0)	1 (0,8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0,4)	0 (0)
Muscular weakness	1 (0,4)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (0,4)	1 (0,8)
Cerebrovascular accident	1 (0,4)	0 (0)
Headache	0 (0)	1 (0,8)
Not coded	1 (0,4)	0 (0)
Not coded	1 (0,4)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0 (0)	1 (0,8)
Skin ulcer	0 (0)	1 (0,8)
a. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente		
b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B (Anhang 4-G) des Dossiers 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		

B.2.2 MONARCH plus

Tabelle 35: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 81	Placebo + Fulvestrant N = 40
SOC^b		
PT^b		
MONARCH plus		
Gesamtrate UEs	81 (100)	34 (85,0)
Investigations	74 (91,4)	19 (47,5)
White blood cell count decreased	70 (86,4)	10 (25,0)
Neutrophil count decreased	68 (84,0)	8 (20,0)
Alanine aminotransferase increased	36 (44,4)	8 (20,0)
Aspartate aminotransferase increased	36 (44,4)	10 (25,0)
Platelet count decreased	34 (42,0)	5 (12,5)
Blood creatinine increased	22 (27,2)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	21 (25,9)	1 (2,5)
Weight decreased	11 (13,6)	0 (0)
Blood alkaline phosphatase increased	7 (8,6)	5 (12,5)
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (8,6)	4 (10,0)
Gastrointestinal disorders	70 (86,4)	14 (35,0)
Diarrhoea	67 (82,7)	6 (15,0)
Vomiting	21 (25,9)	6 (15,0)
Nausea	17 (21,0)	8 (20,0)
Abdominal pain	12 (14,8)	3 (7,5)
Blood and lymphatic system disorders	62 (76,5)	8 (20,0)
Anaemia	62 (76,5)	8 (20,0)
General disorders and administration site conditions	44 (54,3)	20 (50,0)
Fatigue	15 (18,5)	6 (15,0)
Influenza like illness	14 (17,3)	5 (12,5)
Pain	7 (8,6)	10 (25,0)
Metabolism and nutrition disorders	40 (49,4)	9 (22,5)
Decreased appetite	18 (22,2)	5 (12,5)
Hypokalaemia	13 (16,0)	2 (5,0)
Hypertriglyceridaemia	9 (11,1)	2 (5,0)
Infections and infestations	23 (28,4)	5 (12,5)
Upper respiratory tract infection	13 (16,0)	3 (7,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	21 (25,9)	9 (22,5)
Cough	15 (18,5)	5 (12,5)

Tabelle 35: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 81	Placebo + Fulvestrant N = 40
Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (22,2)	3 (7,5)
Nervous system disorders	14 (17,3)	10 (25,0)
Headache	6 (7,4)	5 (12,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (16,0)	12 (30,0)
Arthralgia	4 (4,9)	4 (10,0)
Back pain	4 (4,9)	4 (10,0)
Pain in extremity	2 (2,5)	5 (12,5)
Vascular disorders	13 (16,0)	4 (10,0)
Cardiac disorders	12 (14,8)	4 (10,0)
Psychiatric disorders	11 (13,6)	4 (10,0)
Insomnia	11 (13,6)	1 (2,5)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4B (Anhang 4-G) des Dossiers 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; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 36: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 81	Placebo + Fulvestrant N = 40
MONARCH plus		
Gesamtrate SUEs^b	18 (22,2)	3 (7,5)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. Für SUEs erfüllten keine SOC's und PT's gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 37: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 81	Placebo + Fulvestrant N = 40
MONARCH plus		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	52 (64,2)	8 (20,0)
Investigations	38 (46,9)	4 (10,0)
Neutrophil count decreased	28 (34,6)	2 (5,0)
White blood cell count decreased	23 (28,4)	2 (5,0)
Lymphocyte count decreased	10 (12,3)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	14 (17,3)	1 (2,5)
Anaemia	14 (17,3)	1 (2,5)
Metabolism and nutrition disorders	7 (8,6)	1 (2,5)
Gastrointestinal disorders	6 (7,4)	1 (2,5)
a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4B (Anhang 4-G) des Dossiers 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 38: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 81	Placebo + Fulvestrant N = 40
MONARCH plus		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	10 (12,3)	1 (2,5)
Investigations	3 (3,7)	0 (0)
White blood cell count decreased	2 (2,5)	0 (0)
Platelet count decreased	1 (1,2)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	2 (2,5)	0 (0)
Anaemia	2 (2,5)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	2 (2,5)	0 (0)
Abdominal pain	1 (1,2)	0 (0)
Small intestinal obstruction	1 (1,2)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (1,2)	0 (0)
Atrioventricular block	1 (1,2)	0 (0)
Infections and infestations	1 (1,2)	0 (0)
Lung infection	1 (1,2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1,2)	0 (0)
Bone pain	1 (1,2)	0 (0)
Eye disorders	0 (0)	1 (2,5)
Diplopia	0 (0)	1 (2,5)
a. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4B (Anhang 4-G) des Dossiers 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		

B.3 Folgetherapien

B.3.1 MONARCH 2

Tabelle 39: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (Studie MONARCH 2)

Studie	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 246	Placebo + Fulvestrant N = 128
MONARCH 2		
Gesamt (Patientinnen, die einen Progress hatten)	202 (82,1)	123 (96,1)
systemische Therapie, n (%) ^a		
insgesamt	152 (75,2)	92 (74,8)
Chemotherapie	104 (51,5)	68 (55,3)
endokrine Therapie	108 (53,5)	64 (52,0)
andere systemische Therapie	24 (11,9)	16 (13,0)
zielgerichtete Therapie	68 (33,7)	46 (37,4)
a. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen mit Progress n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

B.3.2 MONARCH plus

Tabelle 40: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (Studie MONARCH plus)

Studie	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 81	Placebo + Fulvestrant N = 40
MONARCH plus		
Gesamt (Patientinnen, die einen Progress hatten)	65 (80,2)	33 (82,5)
systemische Therapie, n (%) ^a		
insgesamt	46 (70,8)	25 (75,8)
Chemotherapie	33 (50,8)	20 (60,6)
endokrine Therapie	20 (30,8)	11 (33,3)
andere systemische Therapie	9 (13,8)	6 (18,2)
zielgerichtete Therapie	4 (6,2)	5 (15,2)
a. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen mit Progress n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

B.4 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

B.4.1 Tabellarische Darstellung der ergänzend dargestellten Endpunkte

Tabelle 41: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^b)					
Fatigue					
MONARCH 2 ^c	245	41,3 [32,5 52,1] 90 (36,7)	128	22,6 [11,5; 39,2] 53 (41,4)	0,73 [0,51; 1,03]; 0,068
MONARCH plus ^c	81	19,8 [8,5; n. b.] 37 (45,7)	40	n. e. [5,6; n. b.] 15 (37,5)	1,13 [0,62; 2,06]; 0,699
Gesamt ^d					0,81 [0,60; 1,09]; 0,170
Übelkeit und Erbrechen					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. [47,7; n. b.] 50 (20,4)	128	30,7 [22,7; 46,1] 35 (27,3)	0,54 [0,35; 0,84]; 0,006
MONARCH plus ^c	81	n. e. [24,3; n. b.] 16 (19,8)	40	n. e. [16,9; n. b.] 9 (22,5)	0,69 [0,30; 1,56]; 0,362
Gesamt ^d					0,57 [0,39; 0,84]; 0,005
Schmerzen					
MONARCH 2 ^c	245	51,9 [42,9; n. b.] 64 (26,1)	128	33,3 [17,8; n. b.] 38 (29,7)	0,69 [0,46; 1,04]; 0,075
MONARCH plus ^c	81	n. e. 15 (18,5)	40	n. e. [12,2; n. b.] 11 (27,5)	0,56 [0,26; 1,22]; 0,140
Gesamt ^d					0,66 [0,46; 0,95]; 0,025
Dyspnoe					
MONARCH 2 ^c	245	47,2 [42,8; 51,4] 65 (26,5)	128	n. e. [40,4; n. b.] 23 (18,0)	1,16 [0,72; 1,88]; 0,540
MONARCH plus ^c	81	n. e. 11 (13,6)	40	n. e. 7 (17,5)	0,67 [0,26; 1,73]; 0,401
Gesamt ^d					1,04 [0,68; 1,60]; 0,864 ^c

Tabelle 41: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Schlaflosigkeit					
MONARCH 2 ^c	245	51,9 [46,9; n. b.] 47 (19,2)	128	n. e. [30,1; n. b.] 25 (19,5)	0,71 [0,43; 1,16]; 0,169
MONARCH plus ^c	81	n. e. [22,6; n. b.] 18 (22,2)	40	n. e. [8,7; n. b.] 11 (27,5)	0,64 [0,30; 1,37]; 0,250
Gesamt ^d					0,69 [0,45; 1,04]; 0,076
Appetitverlust					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. [47,1; n. b.] 55 (22,4)	128	48,5 [27,7; n. b.] 26 (20,3)	0,93 [0,58; 1,49]; 0,768
MONARCH plus ^c	81	n. e. [21,1; n. b.] 21 (25,9)	40	n. e. [10,2; n. b.] 12 (30,0)	0,77 [0,38; 1,56]; 0,458
Gesamt ^d					0,88 [0,59; 1,30]; 0,514
Obstipation					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. [47,7; n. b.] 33 (13,5)	128	49,7 [36,0; n. b.] 24 (18,8)	0,53 [0,31; 0,90]; 0,017
MONARCH plus ^c	81	n. e. 11 (13,6)	40	n. e. [20,6; n. b.] 7 (17,5)	0,61 [0,23; 1,57]; 0,300
Gesamt ^d					0,55 [0,34; 0,87]; 0,011
Diarrhö					
MONARCH 2 ^c	245	49,9 [44,5; n. b.] 65 (26,5)	128	n. e. [48,5; n. b.] 15 (11,7)	2,13 [1,21; 3,75]; 0,007
MONARCH plus ^c	81	25,3 [25,3; n. b.] 15 (18,5)	40	n. e. 2 (5,0)	3,86 [0,88; 16,95]; 0,055
Gesamt ^d					2,30 [1,36; 3,90]; 0,002
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^b)					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung					
MONARCH 2 ^c	245	42,8 [39,4; n. b.] 76 (31,0)	128	39,0 [23,0; n. b.] 30 (23,4)	1,17 [0,76; 1,79]; 0,488
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
Brustsymptome					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. [53,0; n. b.] 28 (11,4)	128	n. e. [32,2; n. b.] 20 (15,6)	0,50 [0,28; 0,90]; 0,020
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		

Tabelle 41: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Armsymptome					
MONARCH 2 ^c	245	51,5 [41,0; n. b.] 65 (26,5)	128	25,1 [13,2; 40,4] 51 (39,8)	0,48 [0,33; 0,70]; < 0,001
MONARCH plus ^c				Endpunkt nicht erhoben	
Belastung durch Haarausfall					
MONARCH 2 ^c				keine verwertbaren Daten ^f	
MONARCH plus ^c				Endpunkt nicht erhoben	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^g					
≥ 7 Punkte					
MONARCH 2 ^c	245	48,4 [45,7; n. b.] 66 (26,9)	128	24,2 [16,7; 48,9] 48 (37,5)	0,58 [0,40; 0,85] 0,004
MONARCH plus ^c				Endpunkt nicht erhoben	
≥ 10 Punkte					
MONARCH 2 ^c	245	48,4 [45,7; n. b.] 63 (25,7)	128	26,8 [19,8; n. b.] 46 (35,9)	0,58 [0,39; 0,85]; 0,005
MONARCH plus ^c				Endpunkt nicht erhoben	
≥ 15 Punkte					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. [51,9; n. b.] 36 (14,7)	128	48,9 [26,8; n. b.] 32 (25,0)	0,48 [0,30; 0,78]; 0,003
MONARCH plus ^c				Endpunkt nicht erhoben	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^h					
globaler Gesundheitsstatus					
MONARCH 2 ^c	245	46,0 [40,3; n. b.] 71 (29,0)	128	32,5 [22,7; n. b.] 36 (28,1)	0,84 [0,56; 1,26]; 0,390
MONARCH plus ^c	81	24,3 [20,1; 28,0] 26 (32,1)	40	n. e. [10,2; n. b.] 9 (22,5)	1,16 [0,54; 2,48]; 0,703
Gesamt ^d					0,90 [0,63; 1,29]; 0,564

Tabelle 41: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
körperliche Funktion					
MONARCH 2 ^c	245	47,7 [39,8; n. b.] 66 (26,9)	128	44,8 [26,8; n. b.] 34 (26,6)	0,85 [0,56; 1,29]; 0,452
MONARCH plus ^c	81	n. e. [21,1; n. b.] 21 (25,9)	40	n. e. [9,0; n. b.] 9 (22,5)	0,90 [0,41; 1,97]; 0,790
Gesamt ^d					0,86 [0,60; 1,25]; 0,431
Rollenfunktion					
MONARCH 2 ^c	245	47,7 [38,9; 55,6] 71 (29,0)	128	40,4 [22,2; 49,7] 42 (32,8)	0,72 [0,49; 1,07]; 0,100
MONARCH plus ^c	81	24,3 [19,8; n. b.] 23 (28,4)	40	n. e. [10,2; n. b.] 9 (22,5)	1,01 [0,47; 2,19]; 0,963
Gesamt ^d					0,77 [0,55; 1,09]; 0,146
emotionale Funktion					
MONARCH 2 ^c	245	55,1 [51,9; 55,6] 48 (19,6)	128	51,9 [51,9; n. b.] 23 (18,0)	0,88 [0,53; 1,45]; 0,605
MONARCH plus ^c	81	n. e. [24,3; n. b.] 18 (22,2)	40	n. e. [10,2; n. b.] 11 (27,5)	0,64 [0,30; 1,35]; 0,238
Gesamt ^d					0,79 [0,52; 1,21]; 0,279
kognitive Funktion					
MONARCH 2 ^c	245	50,4 [43,3; n. b.] 65 (26,5)	128	44,8 [25,1; 54,8] 37 (28,9)	0,76 [0,50; 1,14]; 0,177
MONARCH plus ^c	81	24,2 [14,5; n. b.] 31 (38,3)	40	16,0 [7,6; n. b.] 16 (40,0)	0,79 [0,43; 1,45]; 0,441
Gesamt ^d					0,77 [0,55; 1,08]; 0,123
soziale Funktion					
MONARCH 2 ^c	245	51,9 [44,5; n. b.] 63 (25,7)	128	33,2 [20,3; 40,6] 42 (32,8)	0,58 [0,39; 0,86]; 0,007
MONARCH plus ^c	81	n. e. [22,6; n. b.] 22 (27,2)	40	20,1 [5,0; n. b.] 16 (40,0)	0,54 [0,28; 1,03]; 0,058
Gesamt ^d					0,57 [0,40; 0,80]; 0,001

Tabelle 41: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
EORTC QLQ-BR23 Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^h					
Körperbild					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. [43,5; n. b.] 58 (23,7)	128	44,8 [37,6; n. b.] 28 (21,9)	0,87 [0,55; 1,37]; 0,542
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
sexuelle Funktion					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. 33 (13,5)	128	n. e. 15 (11,7)	1,07 [0,58; 1,98]; 0,827
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
sexueller Genuss					
MONARCH 2 ^c			keine verwertbaren Daten ^f		
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
Zukunftsperspektive					
MONARCH 2 ^c	245	n. e. [51,9; n. b.] 38 (15,5)	128	54,8 [40,6; 54,8] 17 (13,3)	1,00 [0,56; 1,78]; 0,987
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
<p>a. HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.</p> <p>b. Eine bestätigte Verschlechterung unter Behandlung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus (Skalenspannweite: 0 bis 100). Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>c. Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20.06.2019, Studie MONARCH plus: 18.05.2020</p> <p>d. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>e. Metaanalyse mit festem Effekt; eigene Berechnung</p> <p>f. Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall (Symptomatik) und sexueller Genuss (gesundheitsbezogene Lebensqualität) des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar. Aus den vorgelegten Daten in Modul 4 B ist ersichtlich, dass ein Großteil der Patientinnen direkt zu Studienbeginn zensuriert wurden (> 75 %), sodass keine Informationen zur Entwicklung dieser Patientinnen hinsichtlich einer Belastung durch Haarausfall und sexueller Aktivität über den Studienverlauf in die Analyse eingehen.</p> <p>g. Eine bestätigte Verschlechterung unter Behandlung war definiert als eine Reduktion um mindestens 7, 10 oder 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus (Skalenspannweite: 0 bis 100). Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>h. Eine bestätigte Verschlechterung unter Behandlung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus (Skalenspannweite: 0 bis 100). Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p>					

Tabelle 41: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung A1: postmenopausale Frauen, initial endokrine Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

B.4.2 Grafische Darstellung der ergänzend dargestellten Endpunkte (Kaplan-Meier-Kurven)

B.4.2.1 MONARCH 2

Morbidität

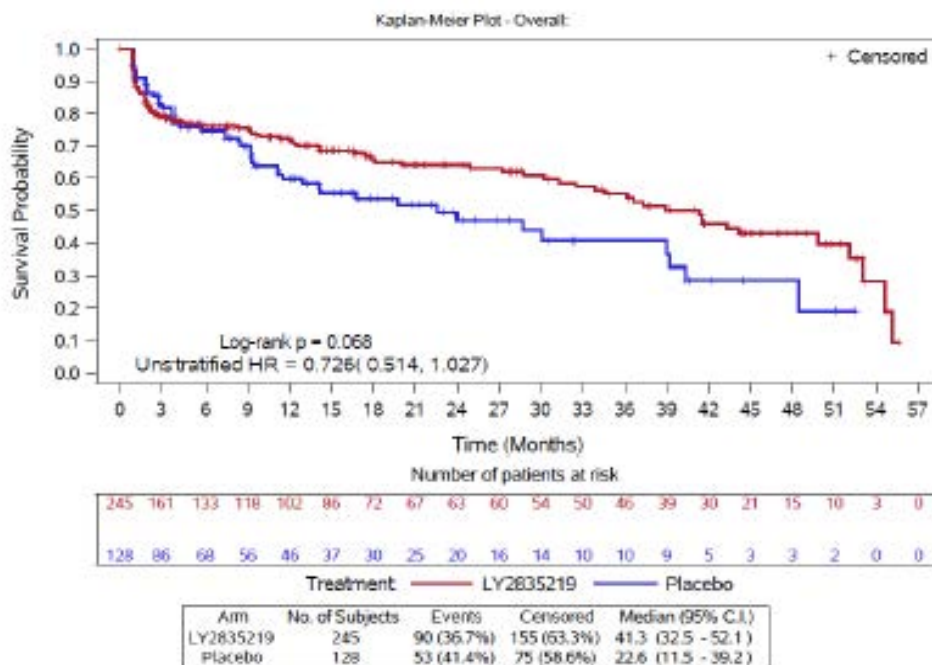


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

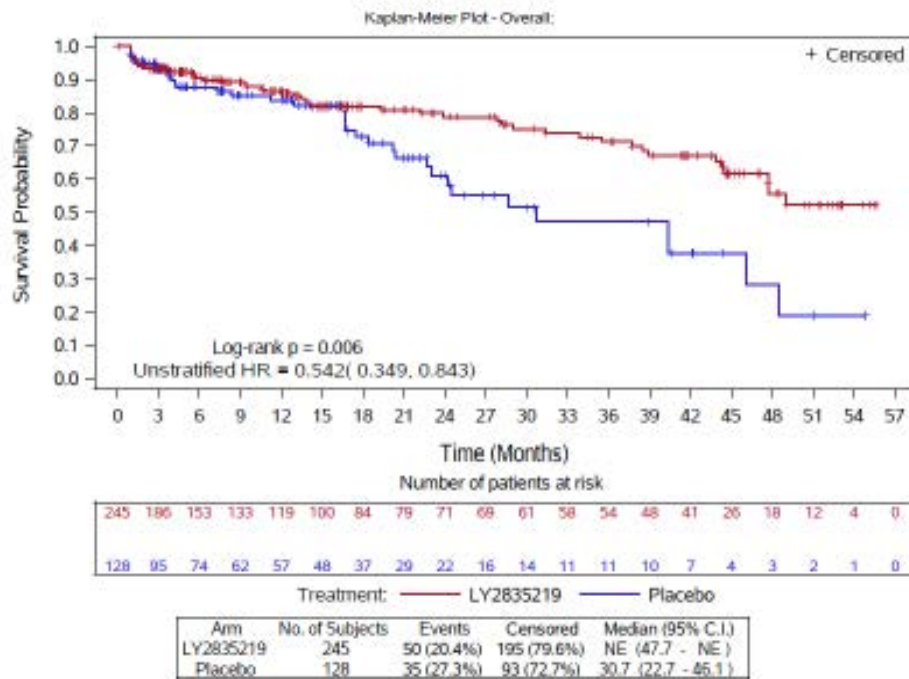


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

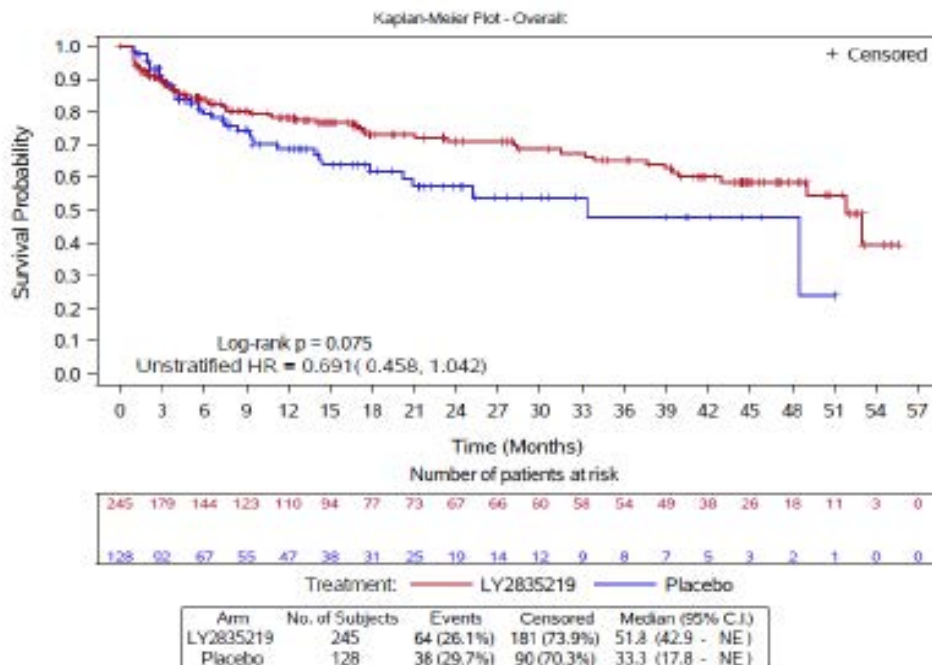


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

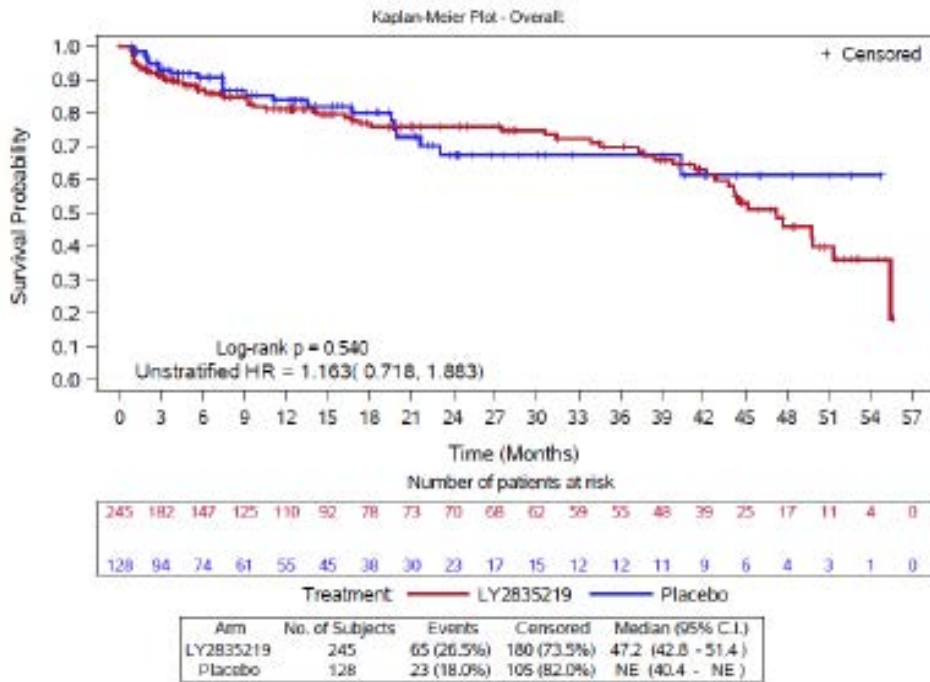


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1(MONARCH 2)

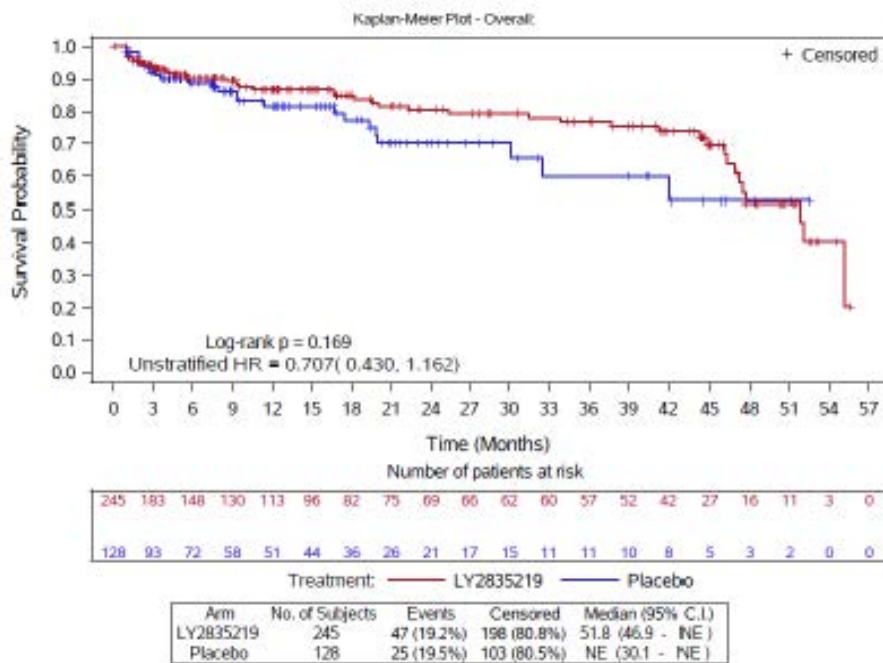


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

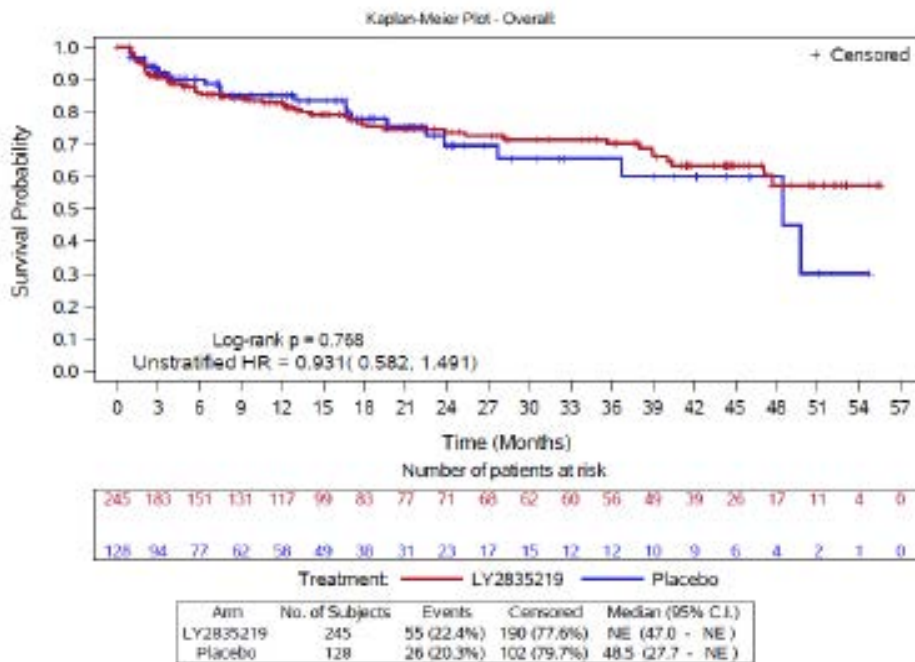


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

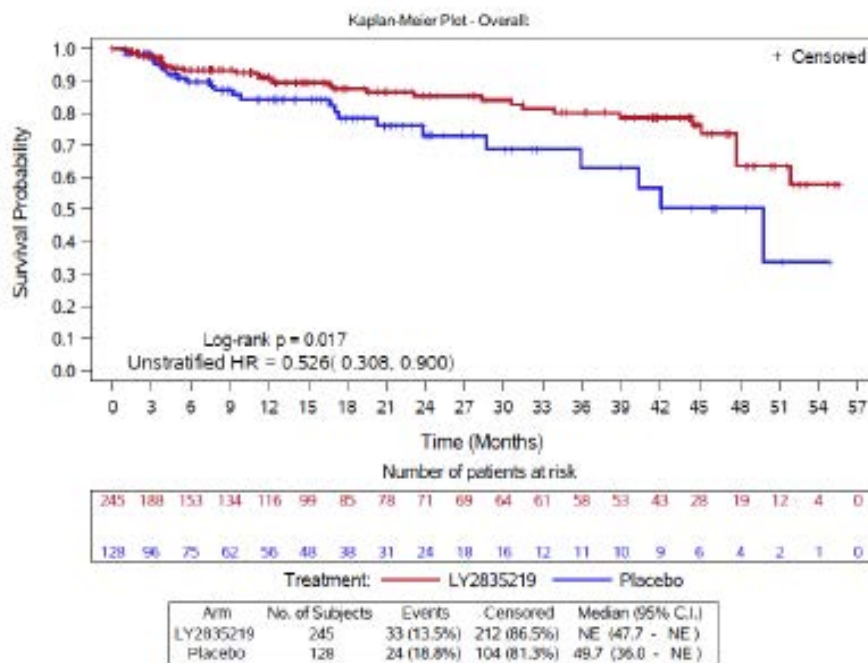


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

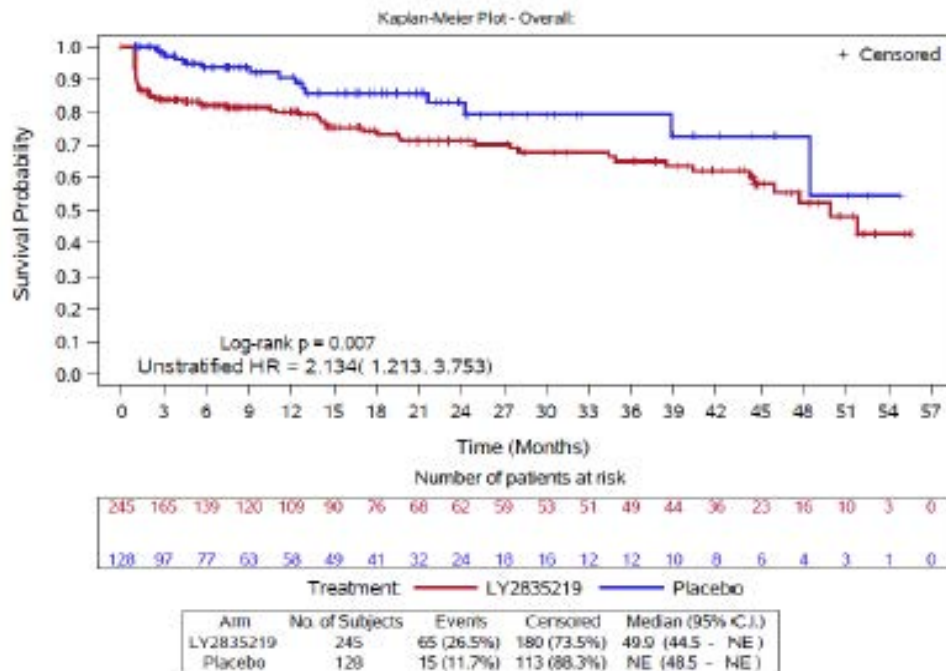


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

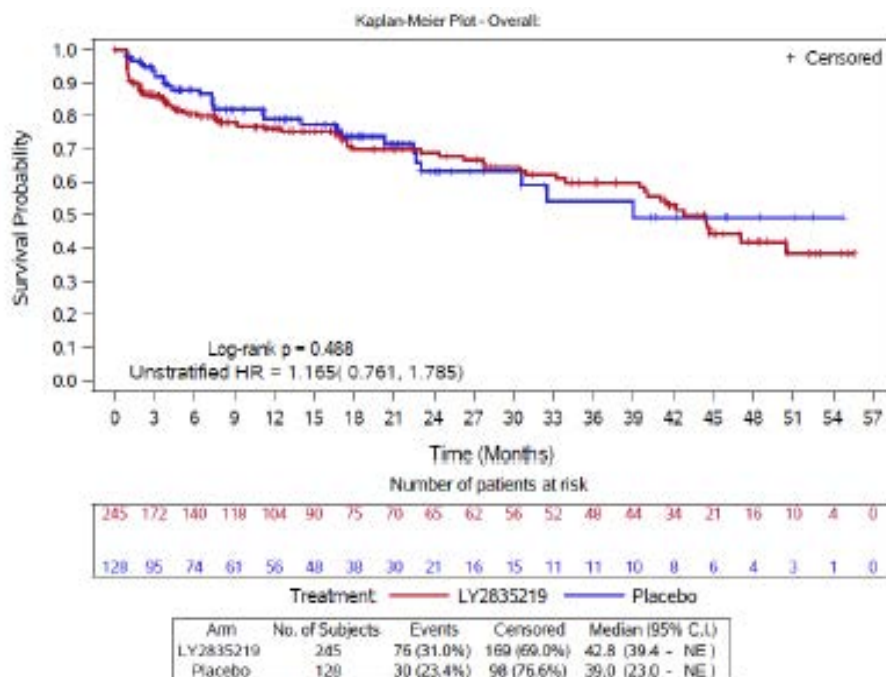


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

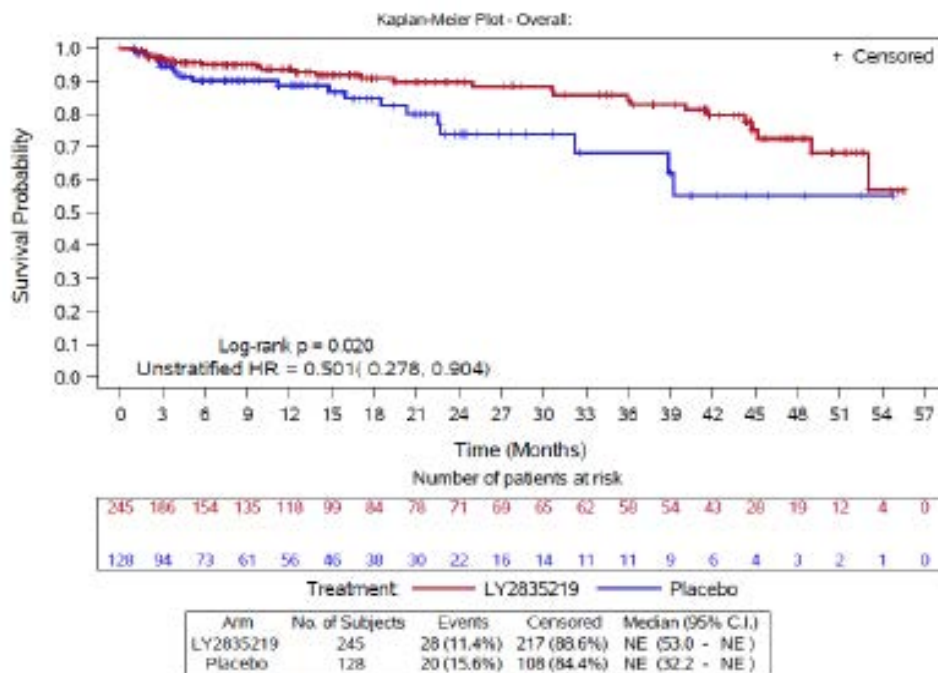


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

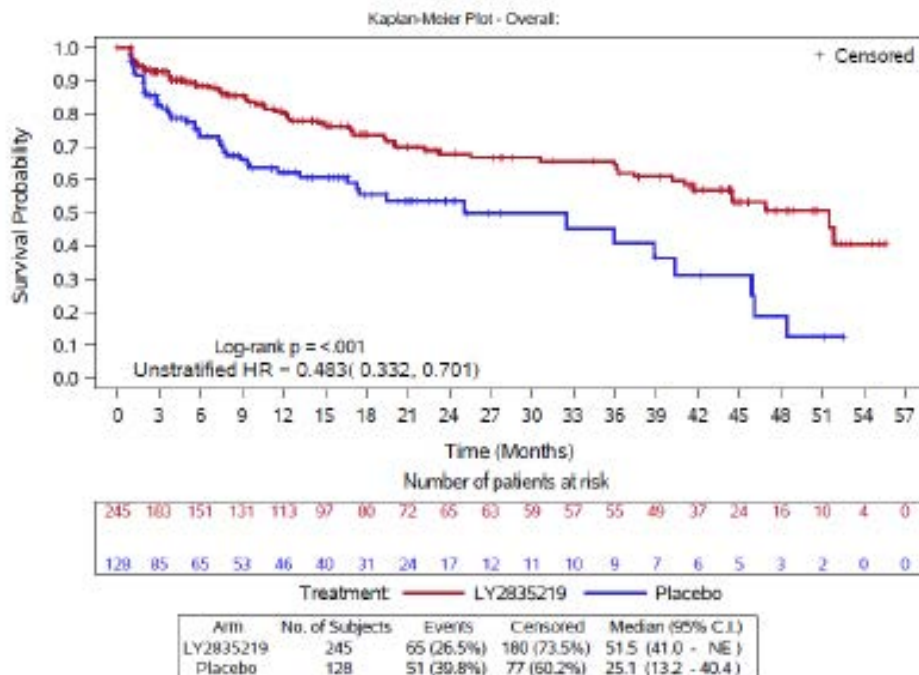


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

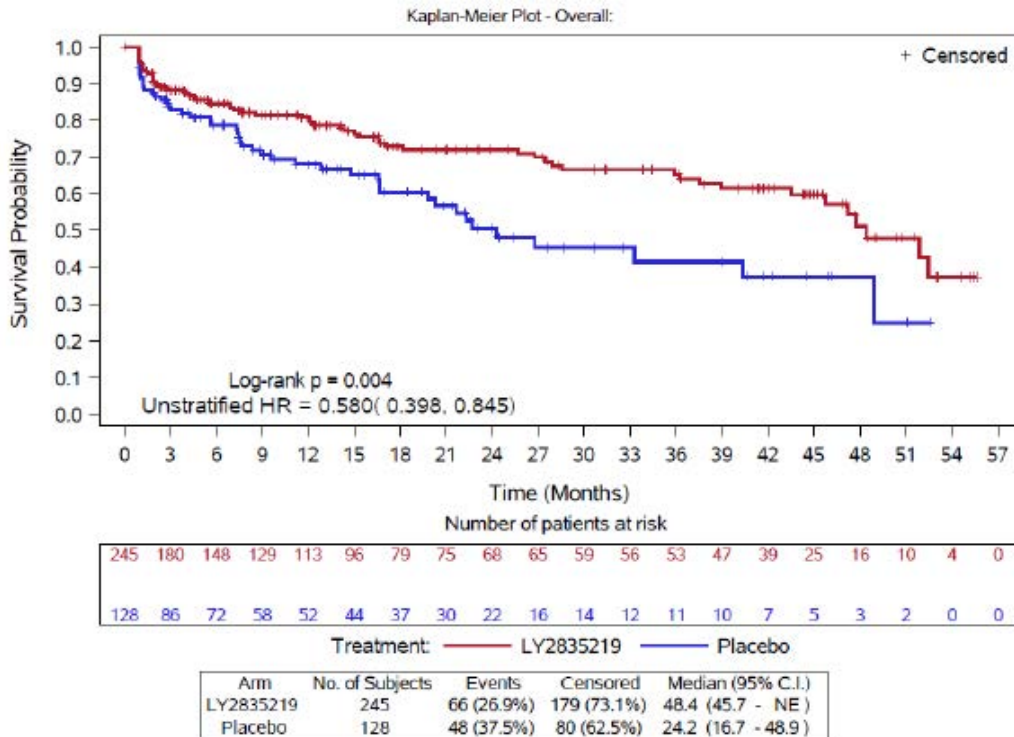


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 7 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

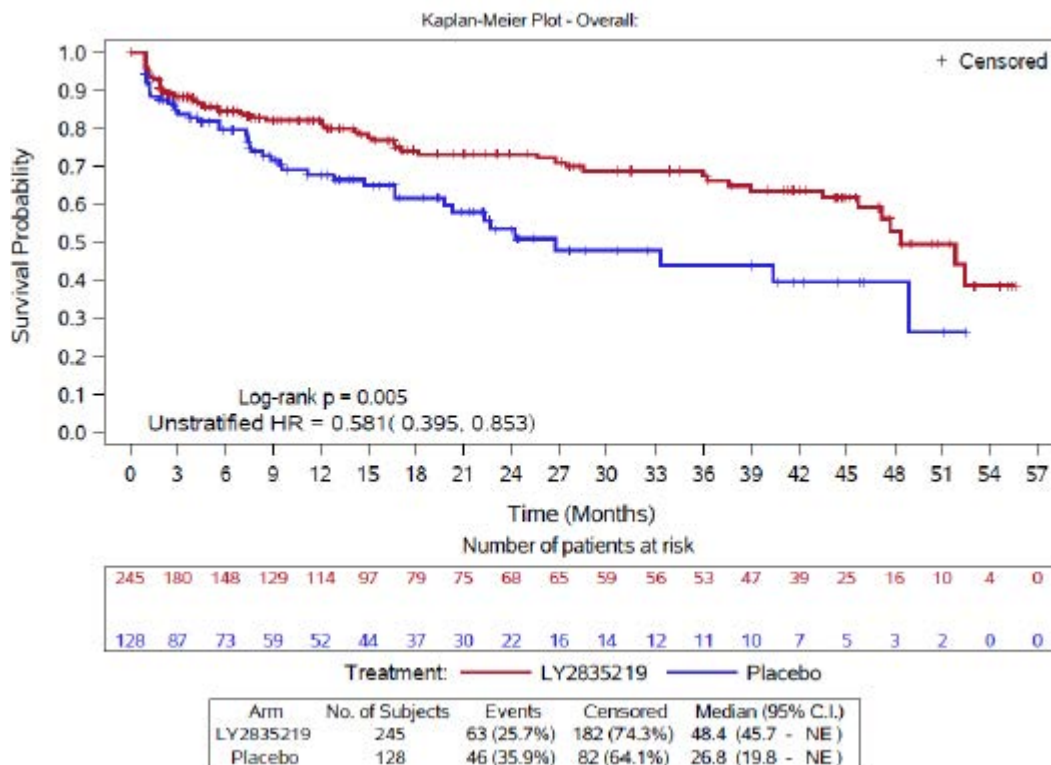


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

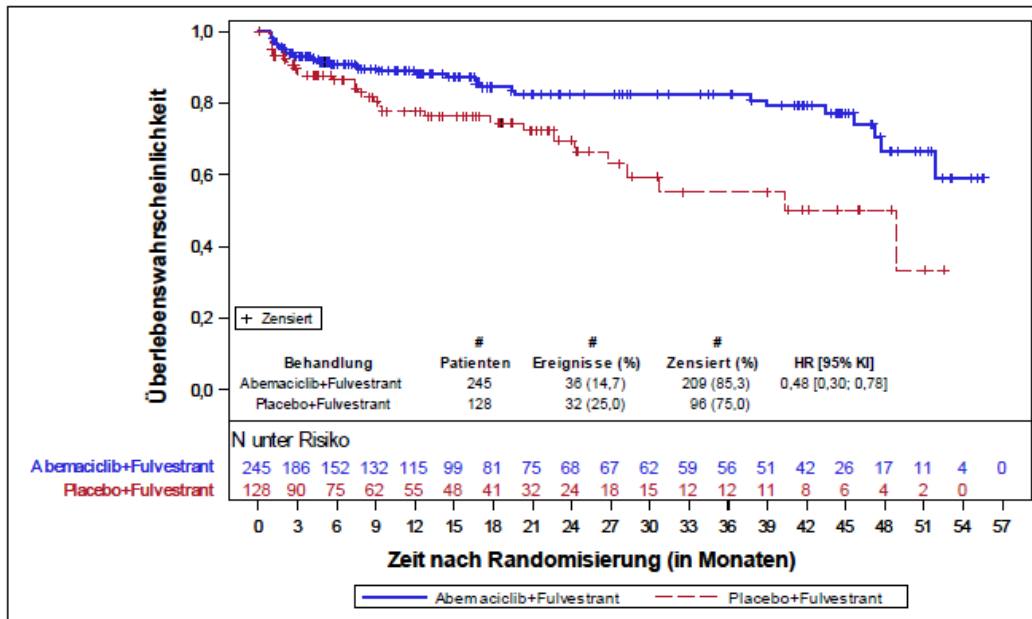


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 15 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

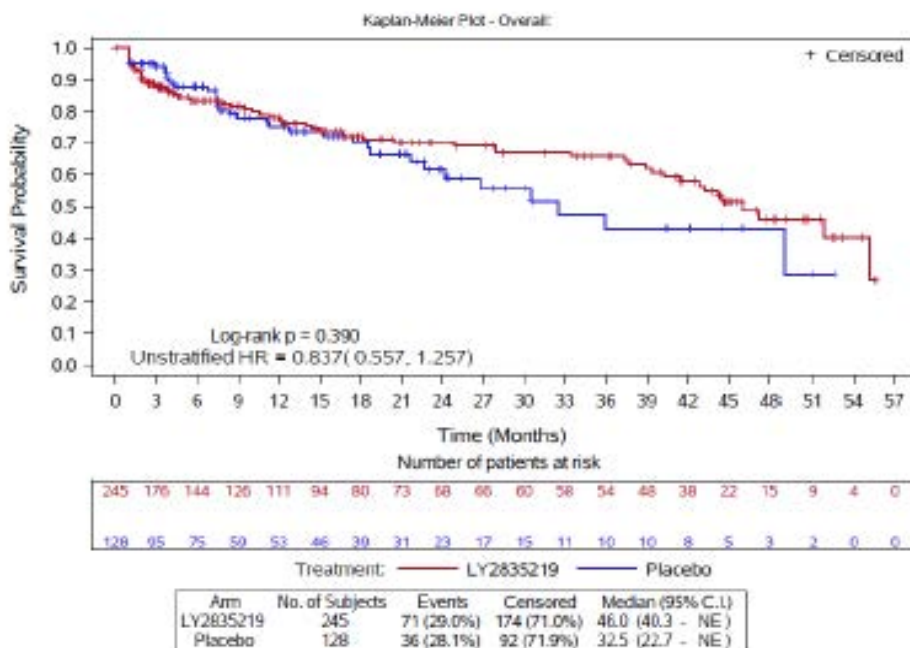


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

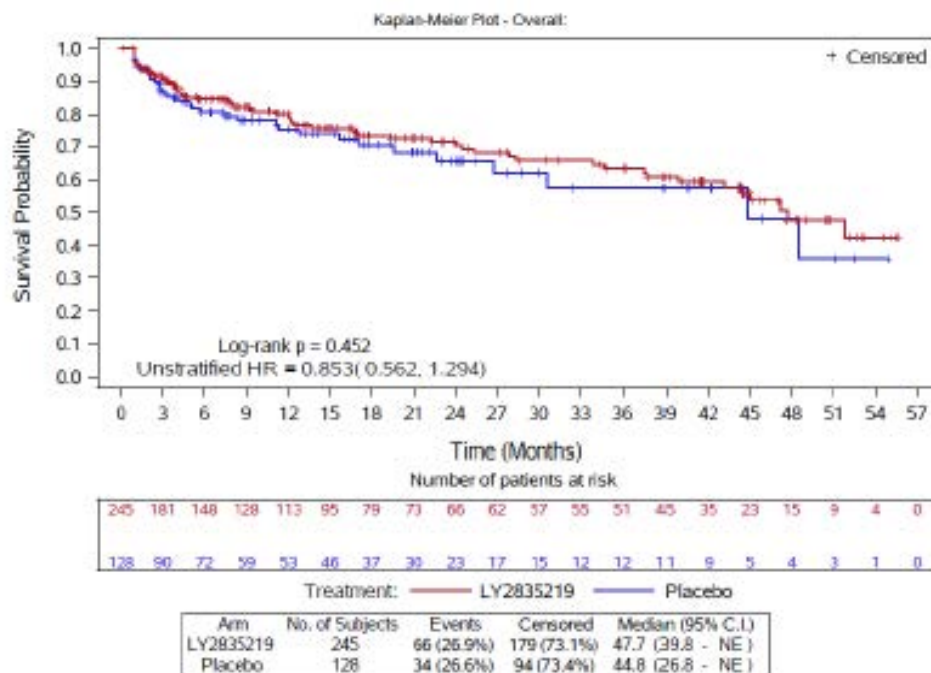


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

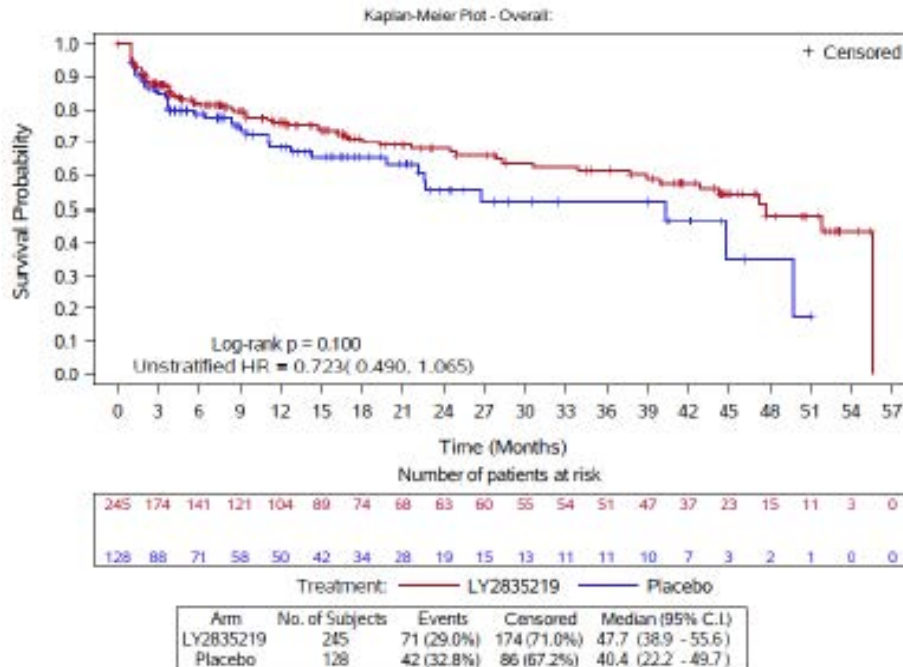


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

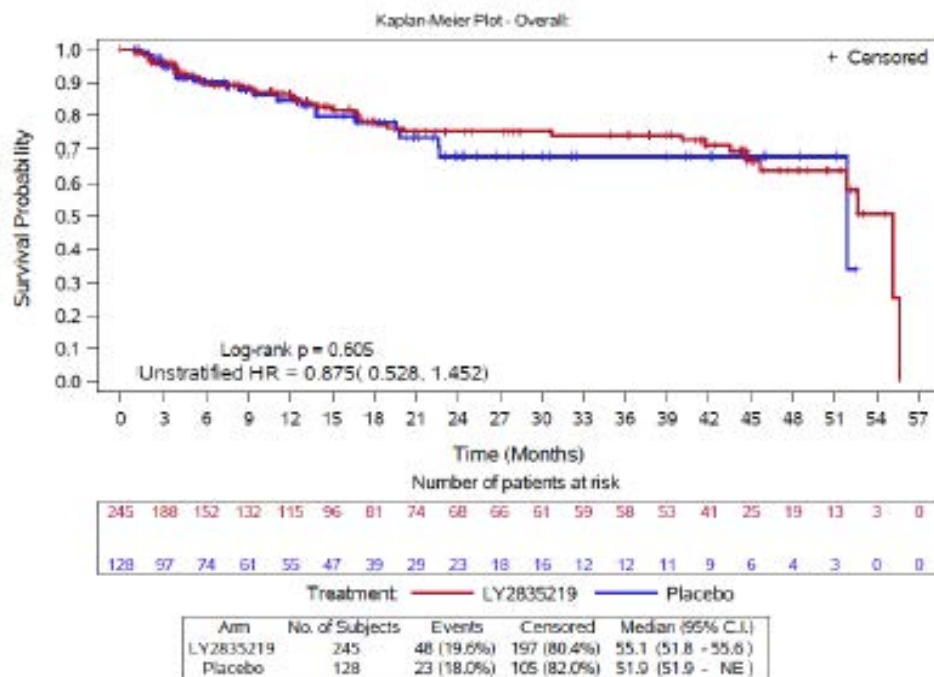


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

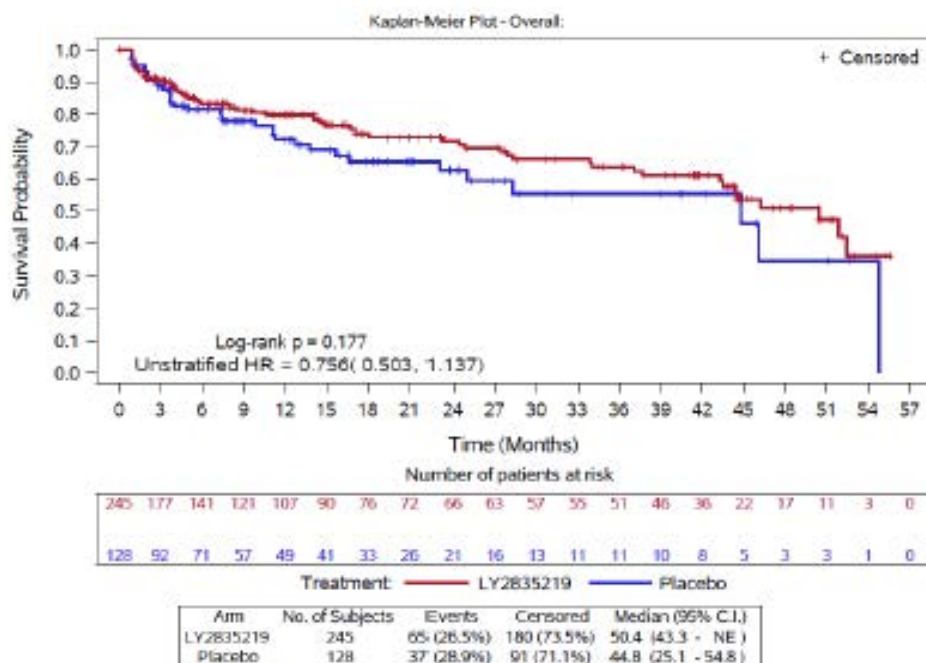


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

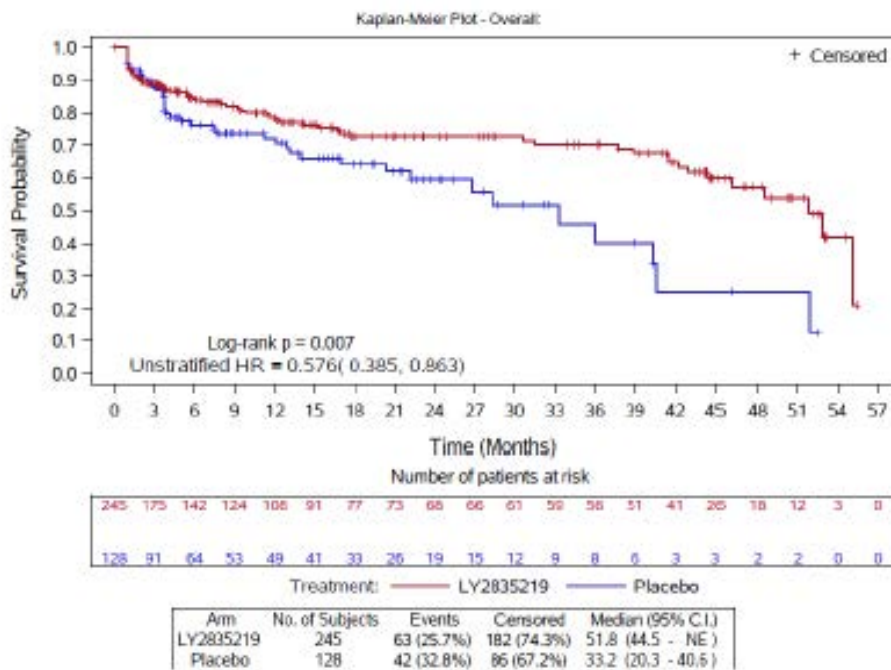


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

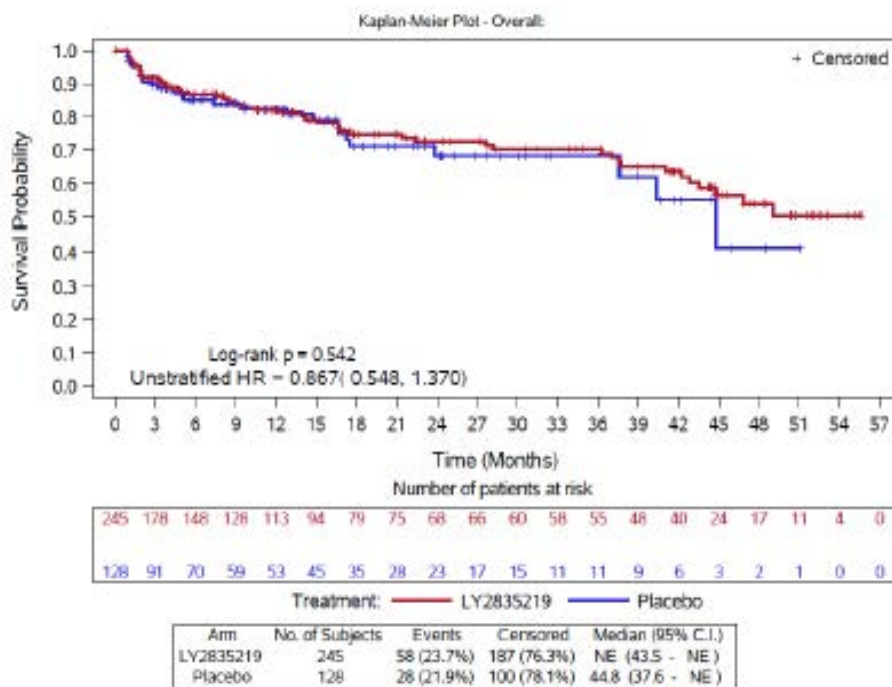


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

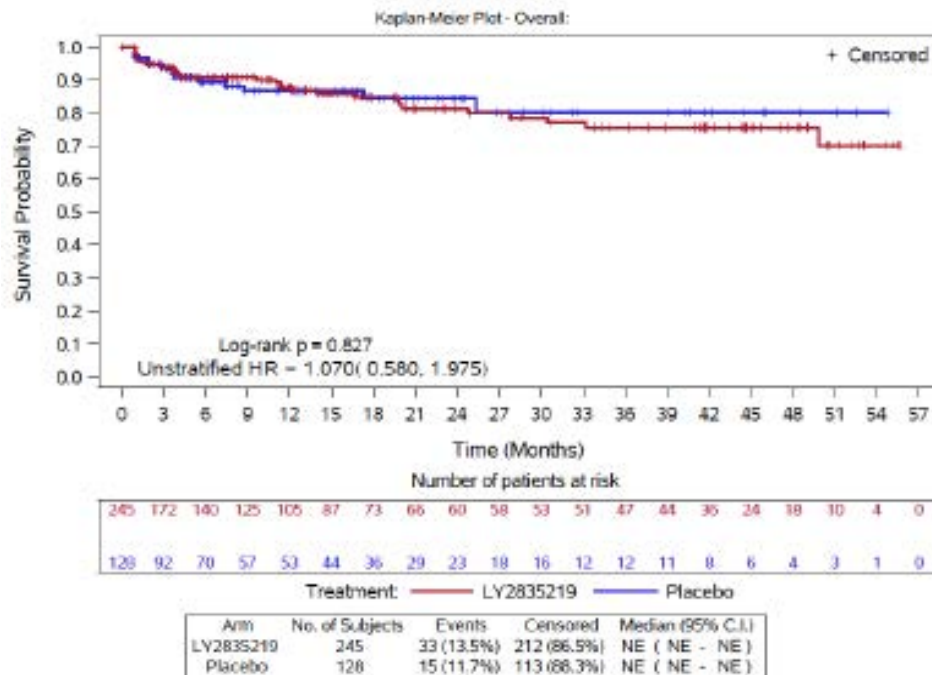


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

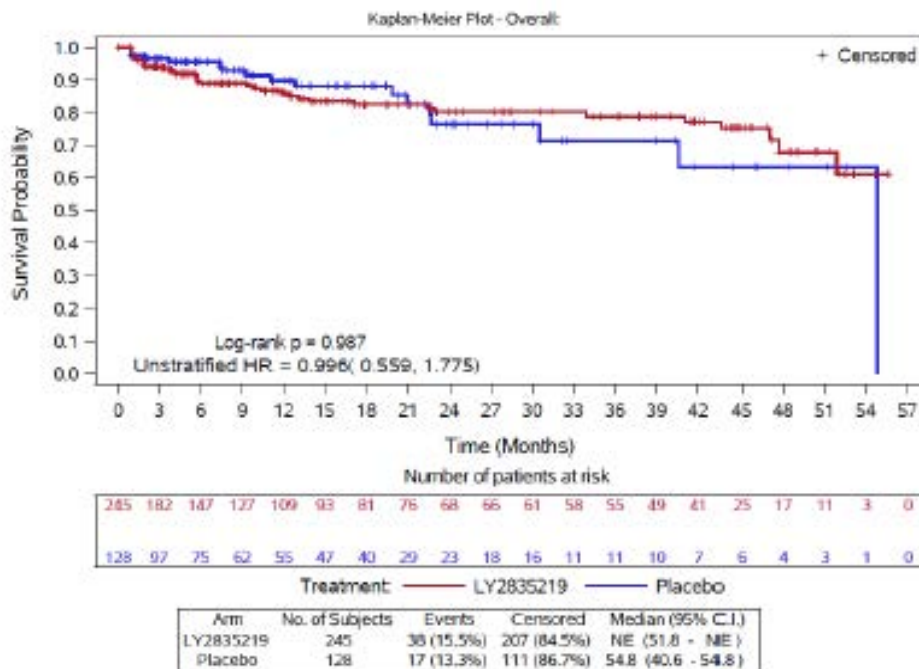


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH 2)

B.4.2.2 MONARCH PLUS

Morbidität

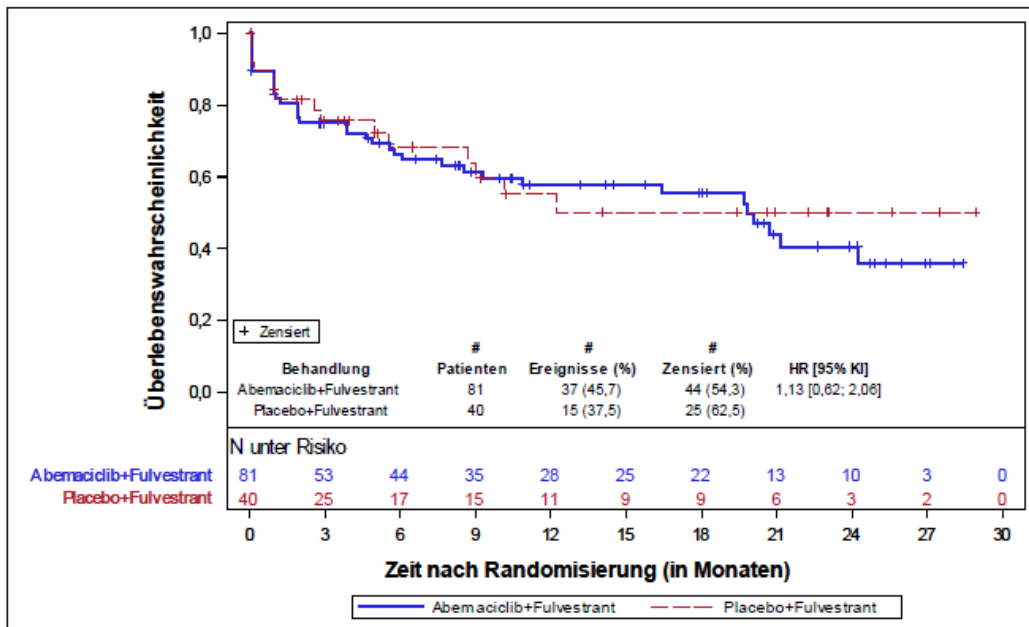


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

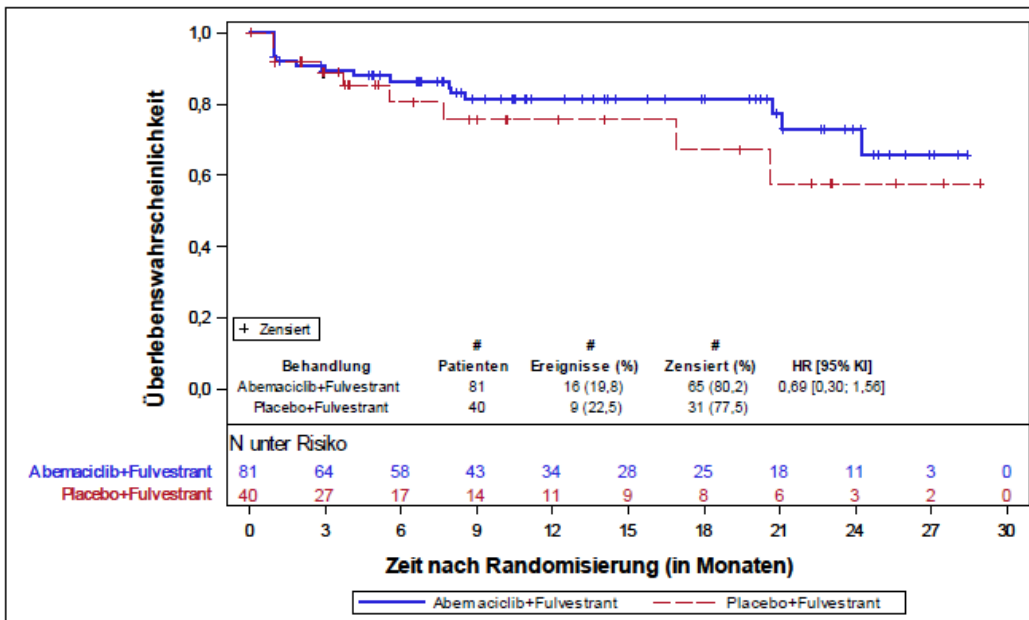


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

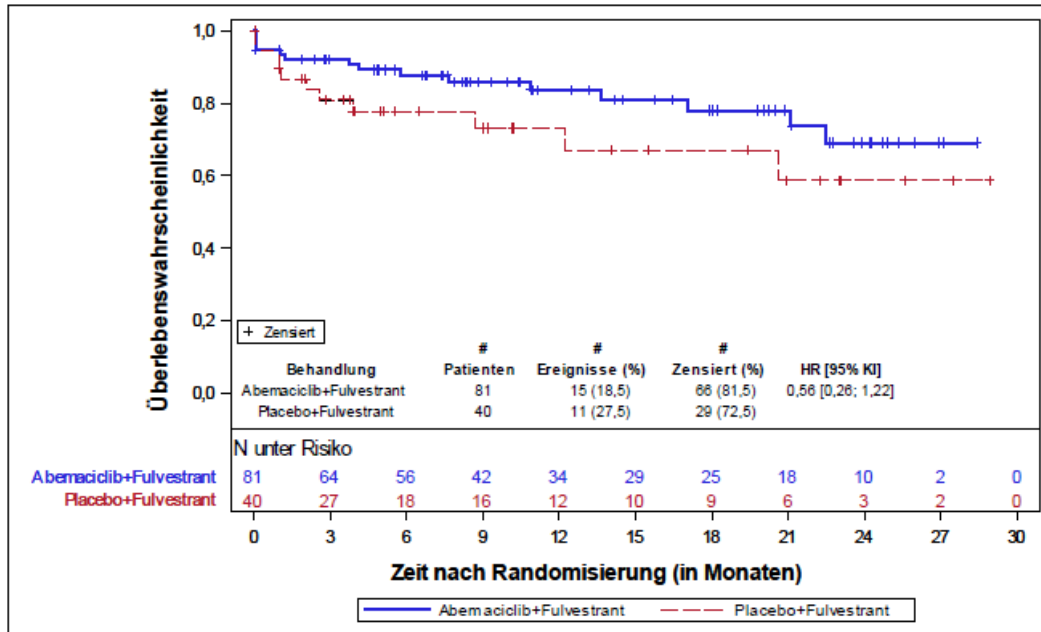


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

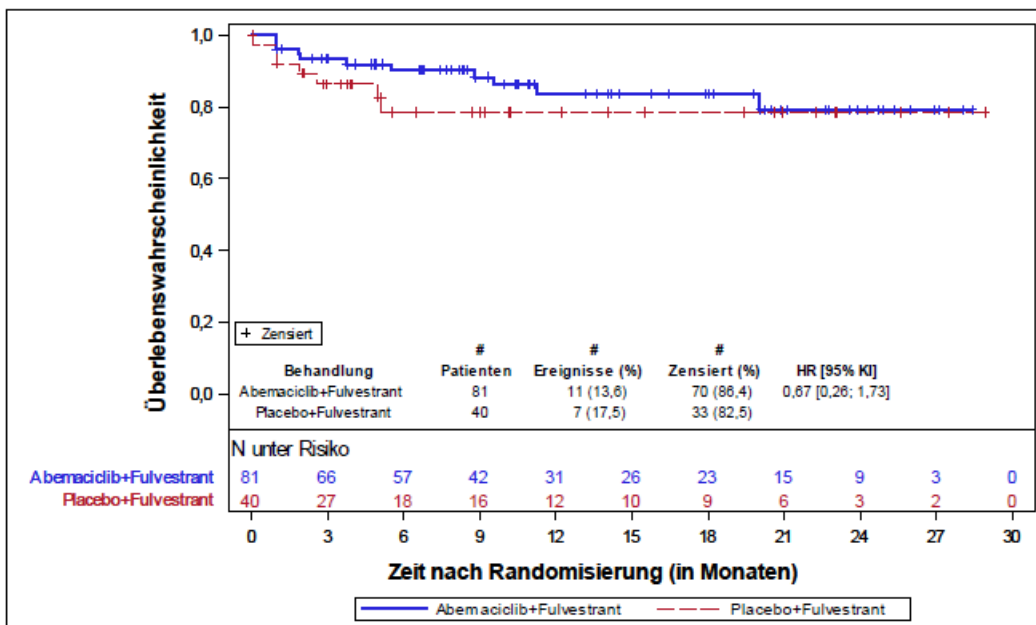


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

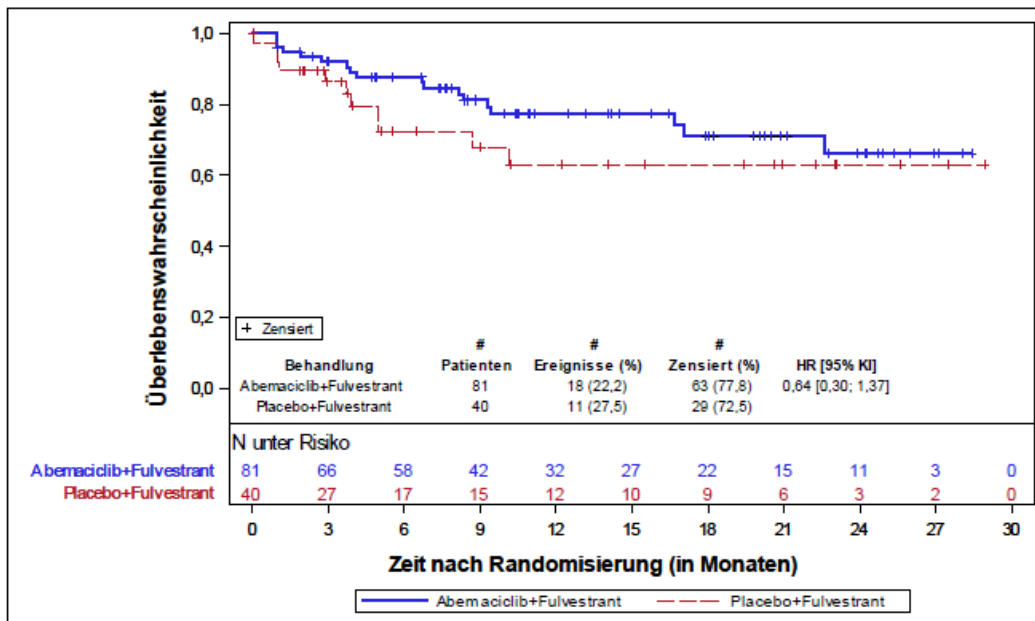


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

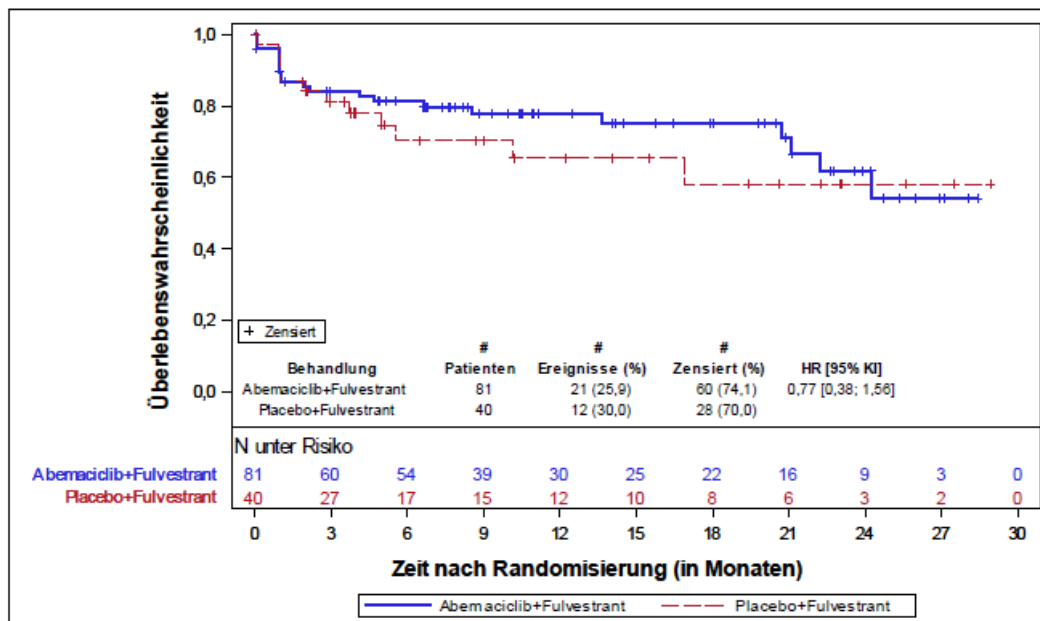


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

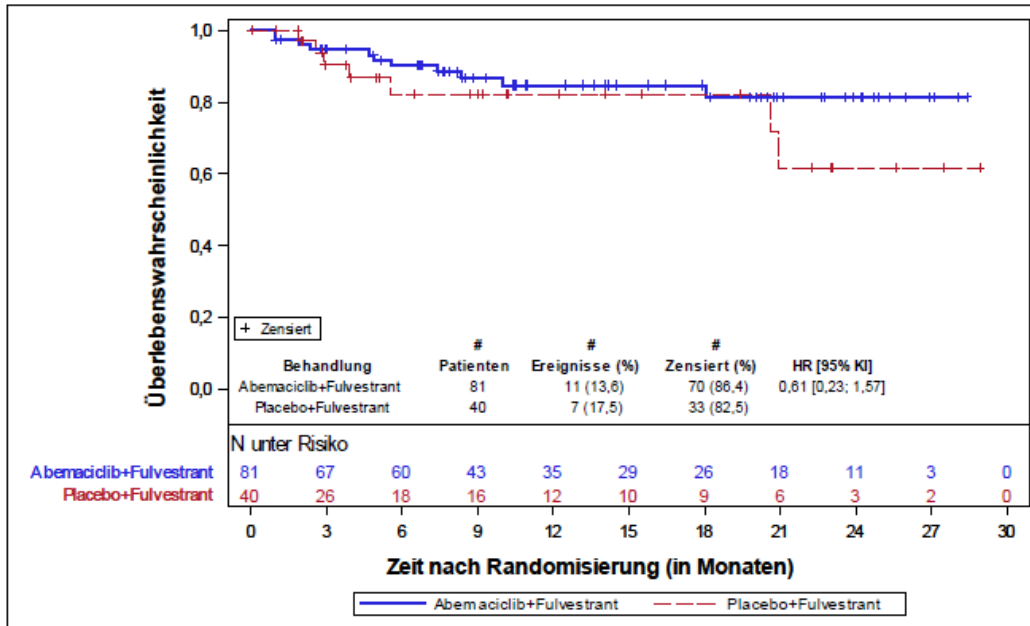


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

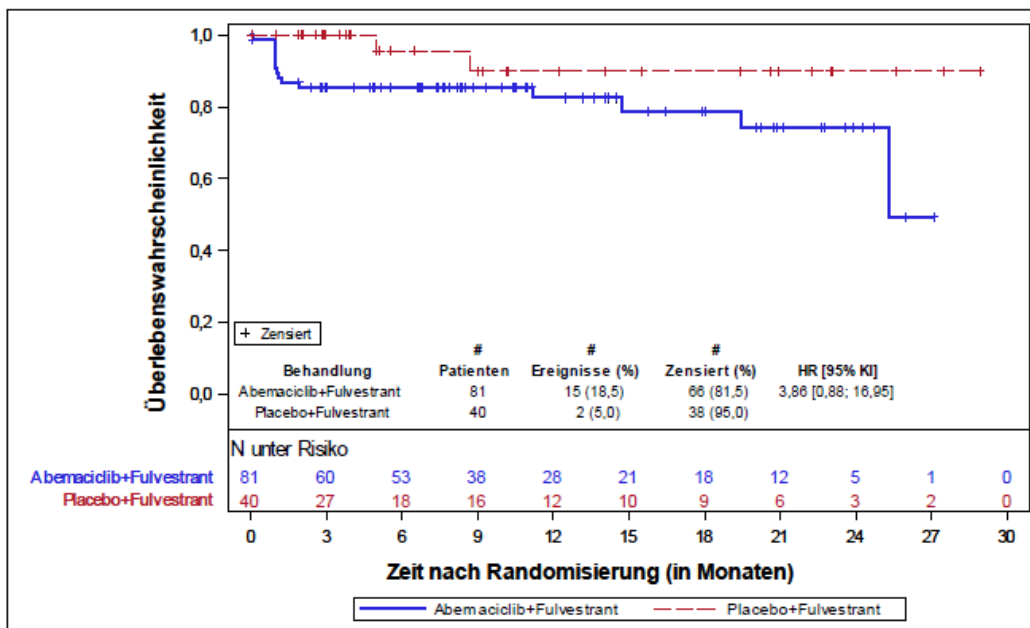


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

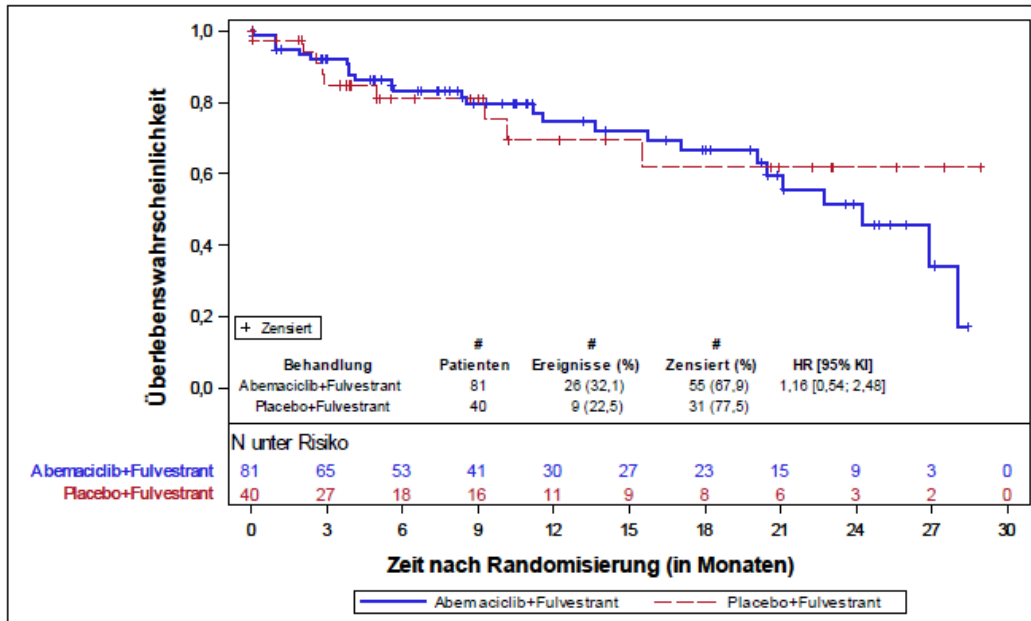


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

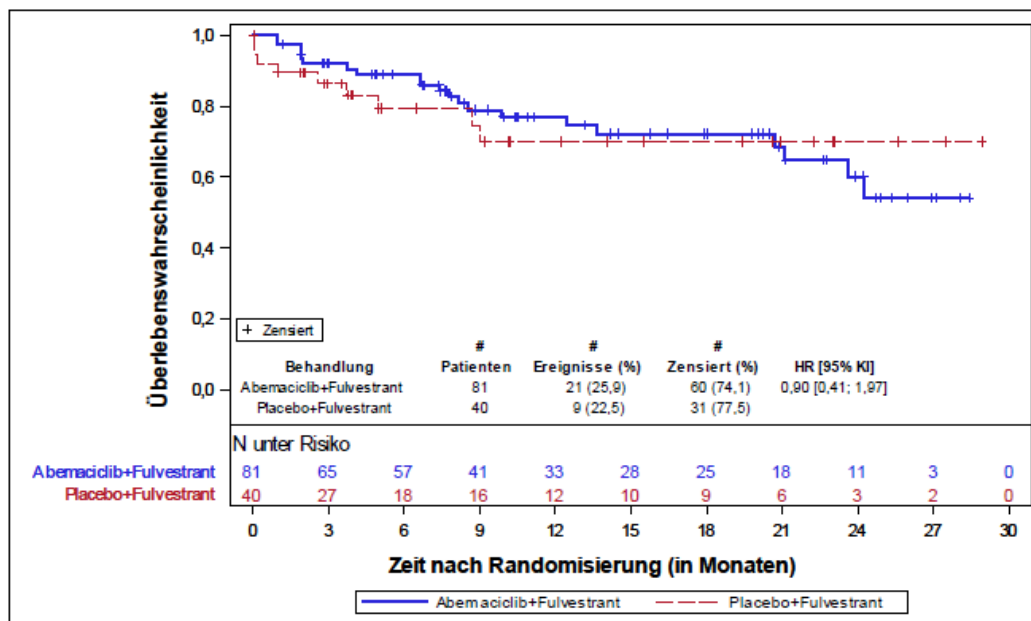


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

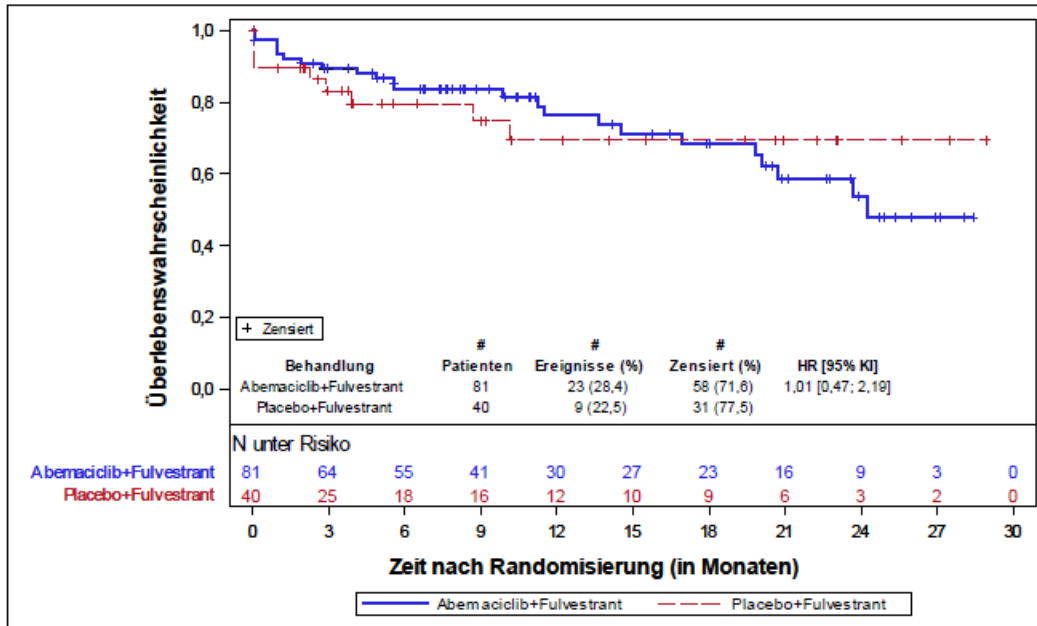


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

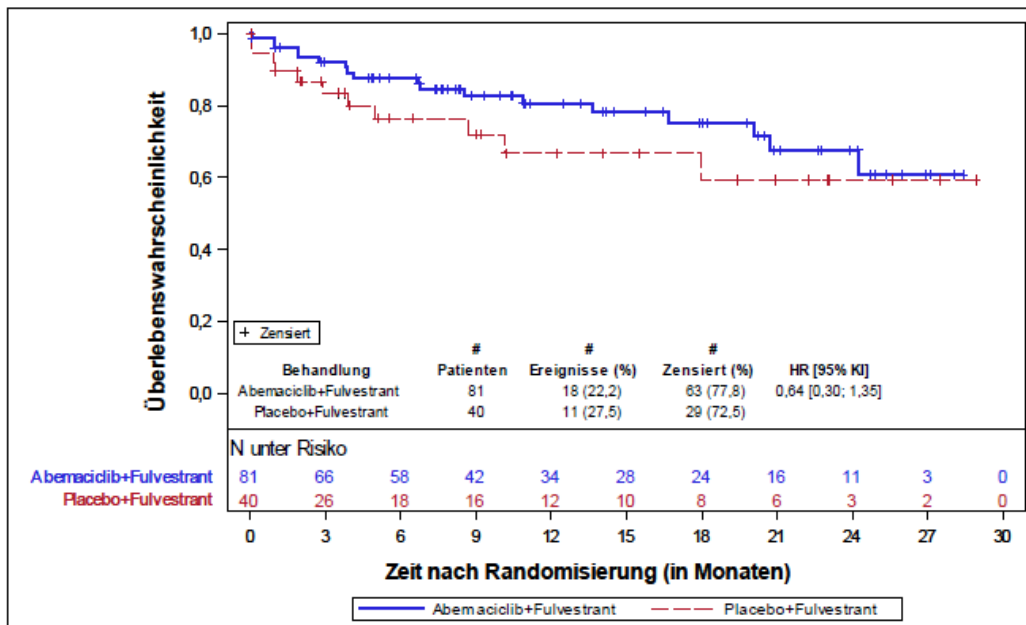


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

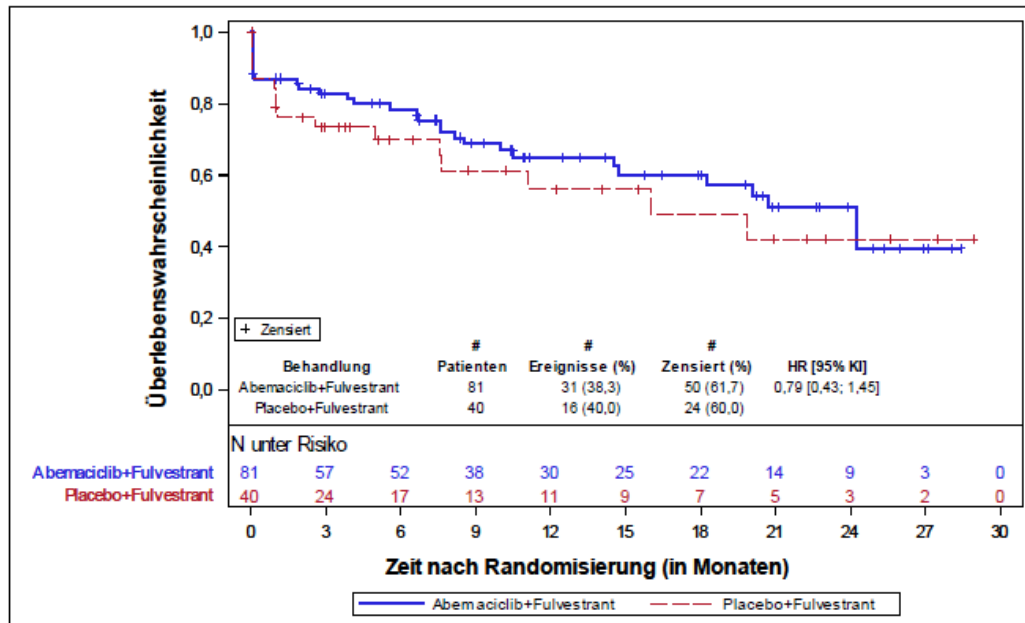


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

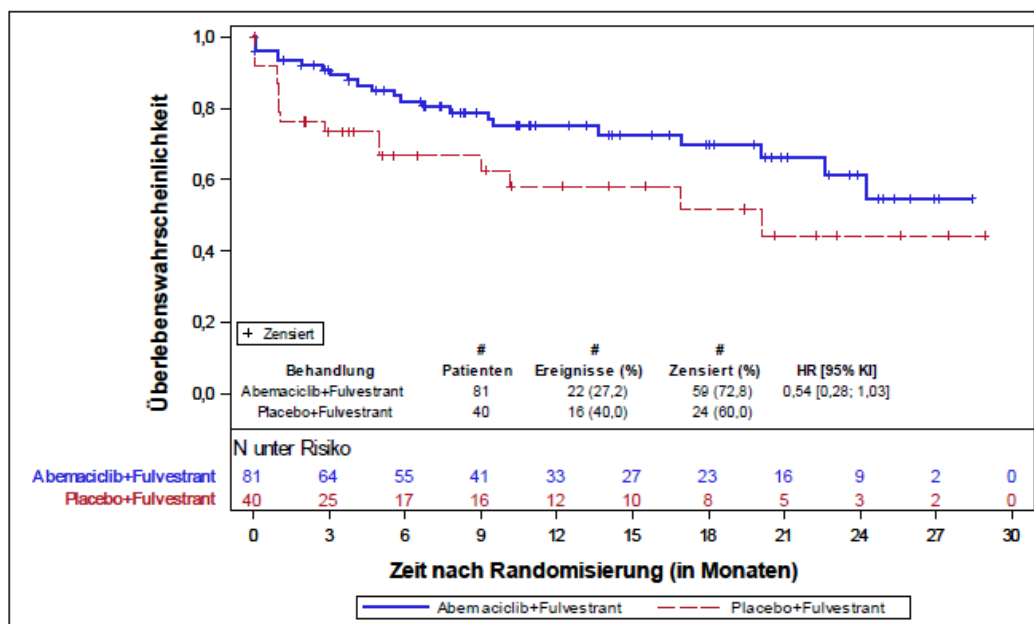


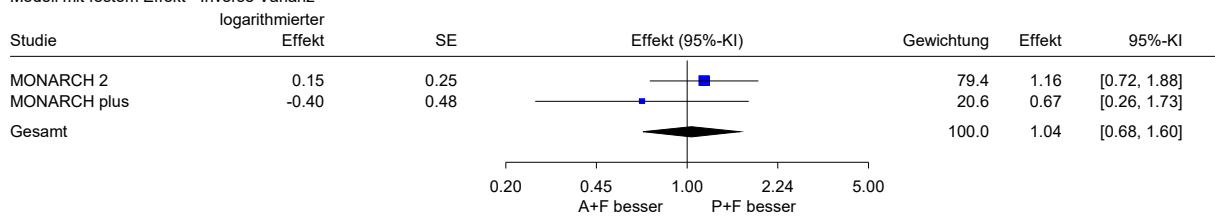
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1 (MONARCH plus)

B.4.2.3 Abbildungen selbst berechneter Metaanalysen

Abemaciclib+Fulvestrant vs. Placebo+Fulvestrant

Dyspnoe

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.03$, $df=1$, $p=0.309$, $I^2=3.2\%$

Gesamteffekt: Z-Score=0.17, $p=0.864$

Abbildung 60: Metaanalyse (mittels eines Modells mit festem Effekt nach Mantel und Haenzel), Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung A1

Anhang C Fragestellung B1 (postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

C.1 Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

C.1.1 MONARCH 2

C.1.1.1 Mortalität

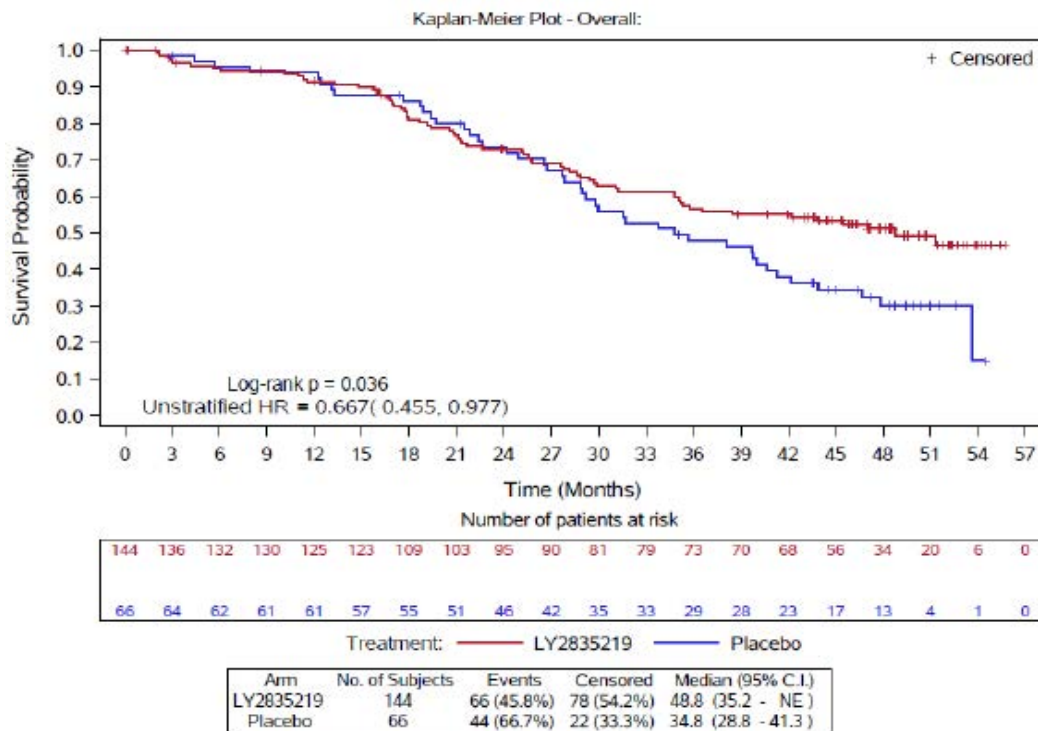


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung B1 (MONARCH 2)

C.1.1.2 Morbidität

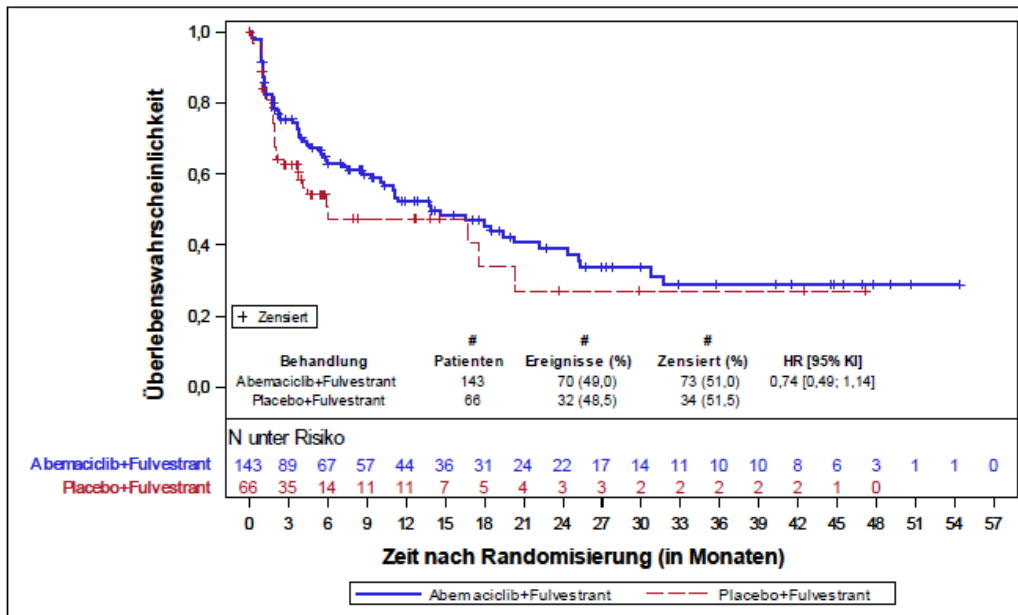


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (kombinierter Endpunkt: stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden oder Zunahme Schmerzmittelgebrauch um ≥ 1 Stufe), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

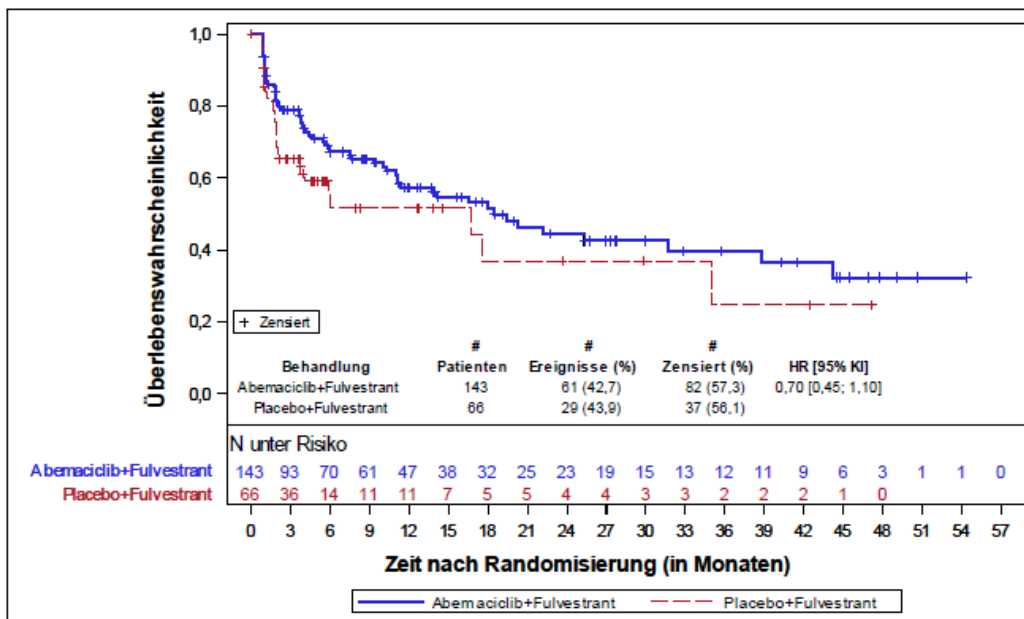


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

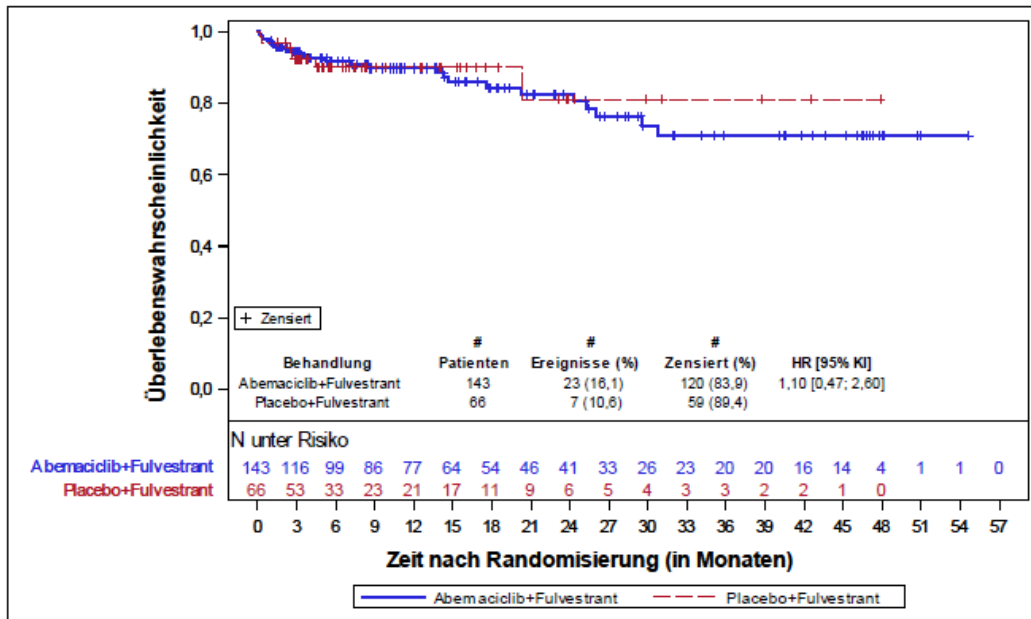


Abbildung 64: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Zunahme des Schmerzmittelgebrauchs um ≥ 1 Stufe), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

C.1.1.3 Nebenwirkungen

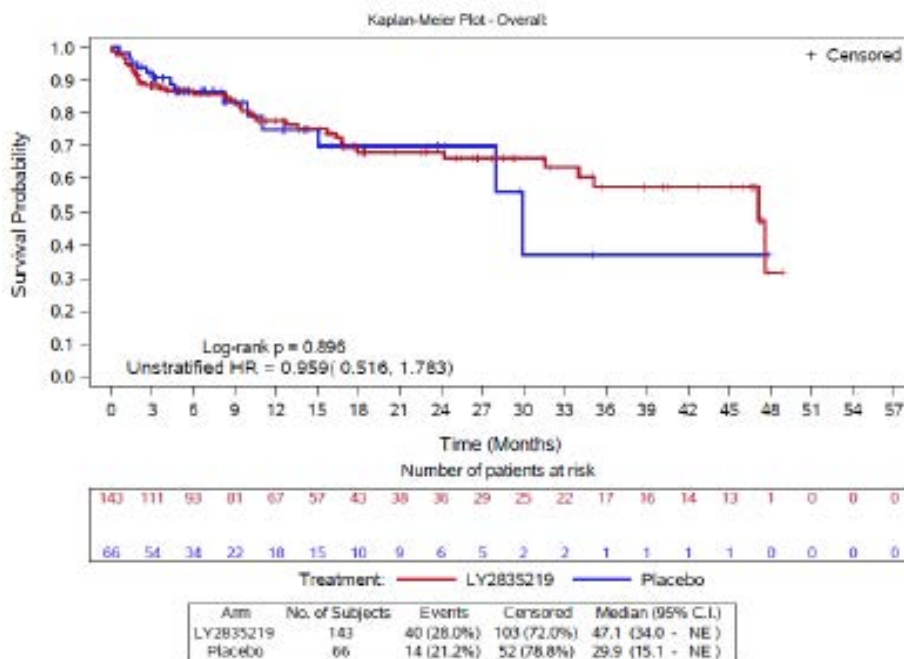


Abbildung 65: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs, Fragestellung B1 (MONARCH 2)

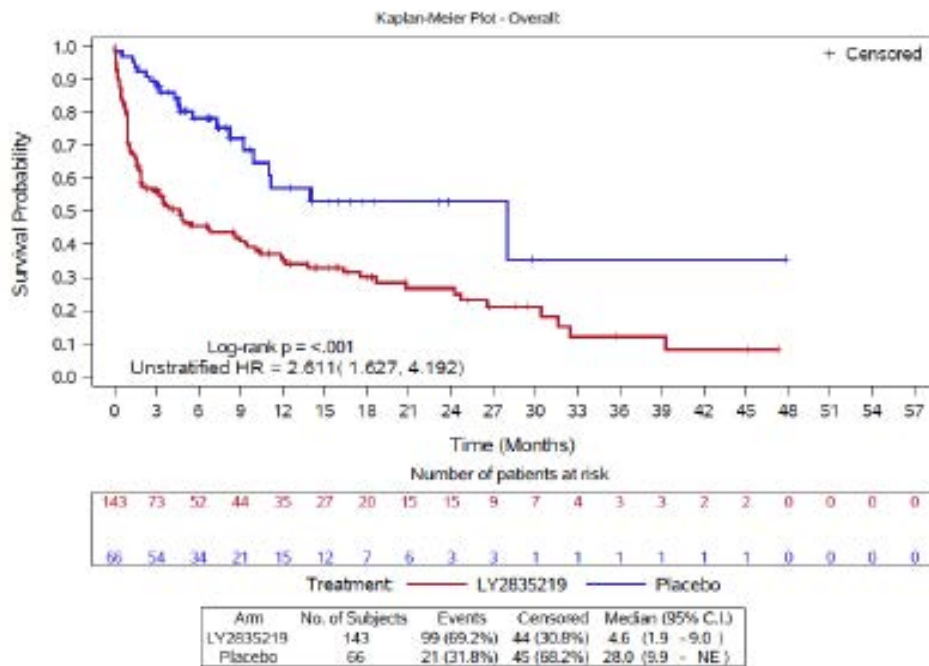


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

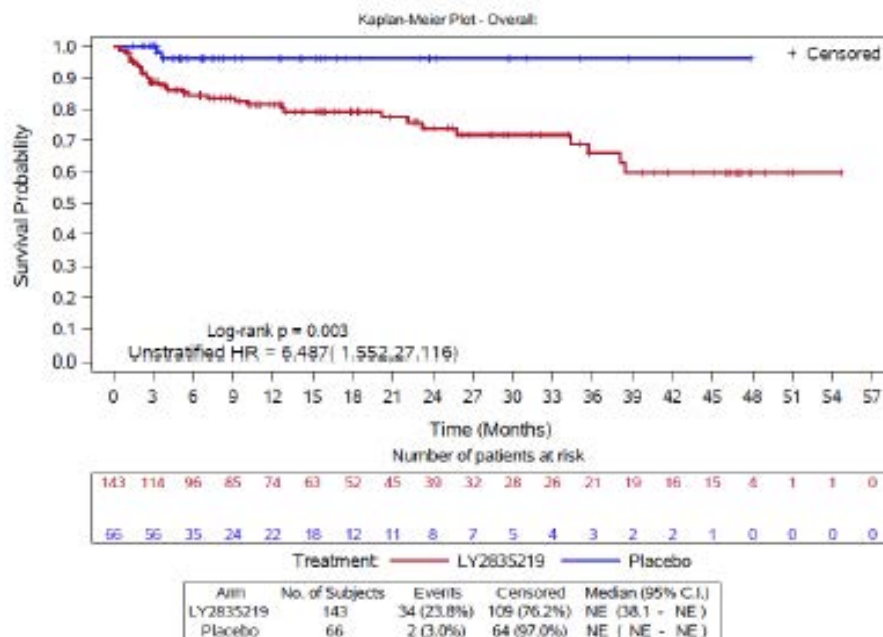


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch (mind. eines der beiden Medikamente) wegen UEs, Fragestellung B1 (MONARCH 2)

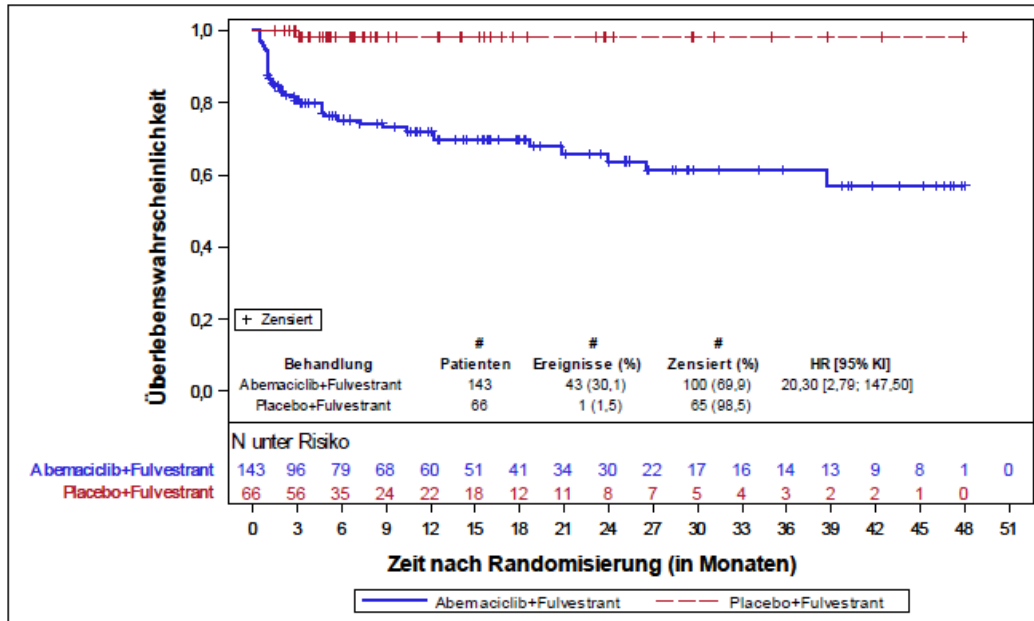


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

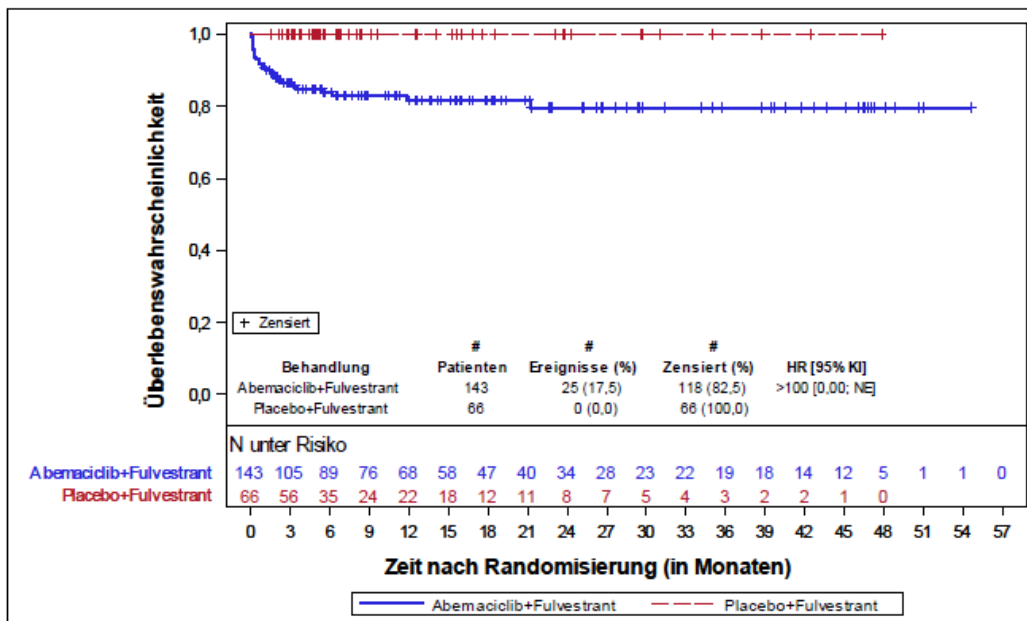


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

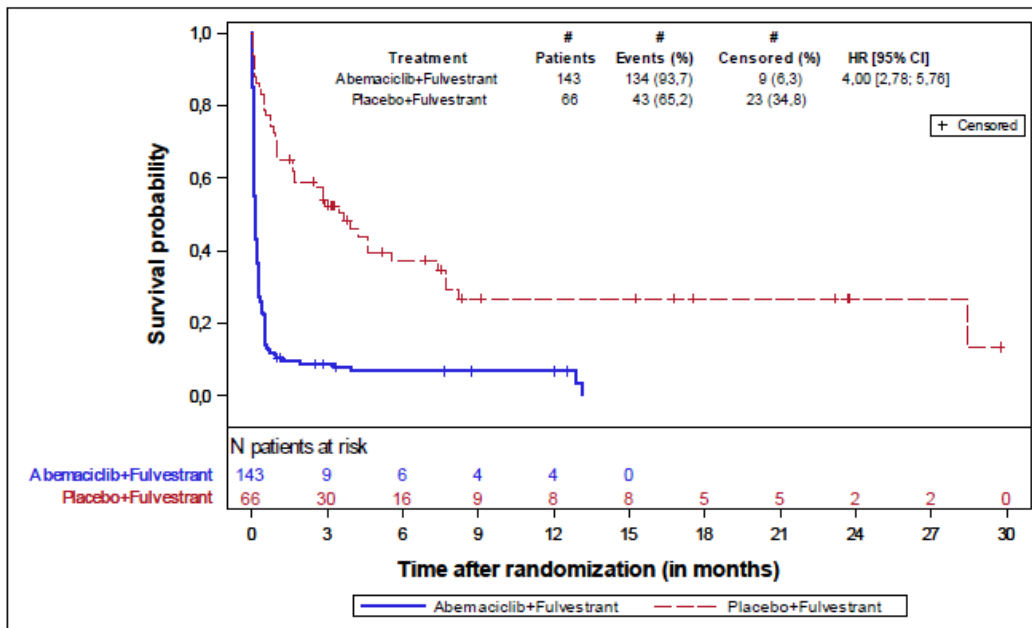


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

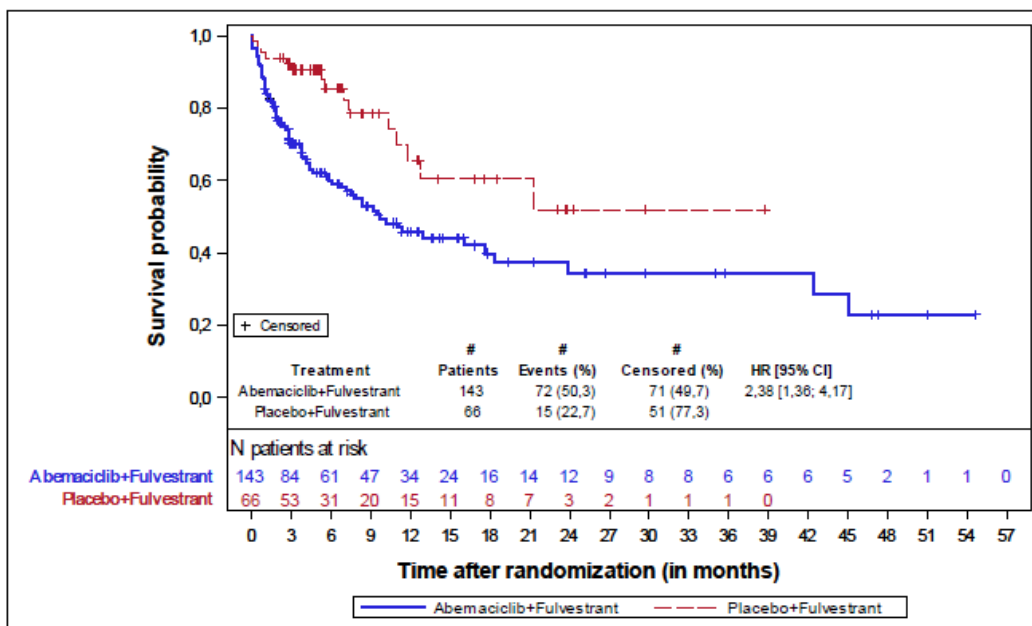


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

C.1.2 MONARCH plus

C.1.2.1 Mortalität

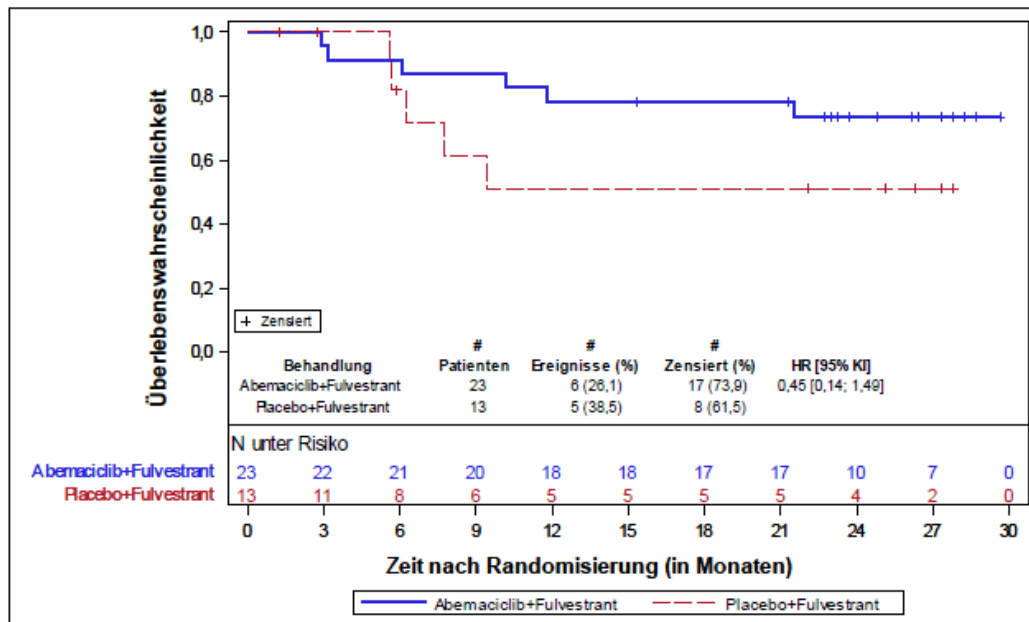


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung B1 (MONARCH plus)

C.1.2.2 Morbidität

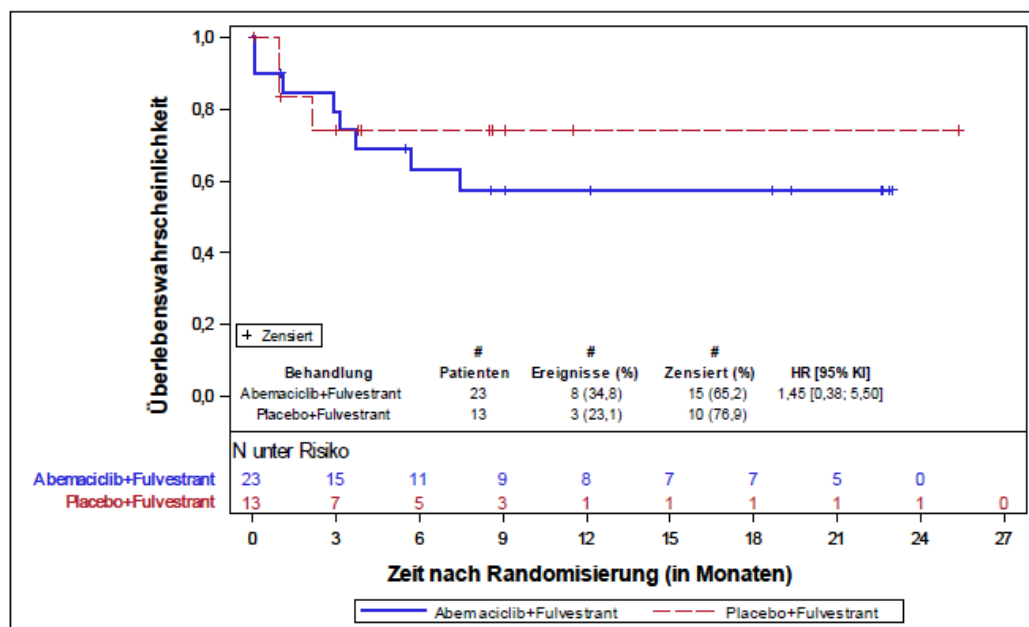


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerz (Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

C.1.2.3 Nebenwirkungen

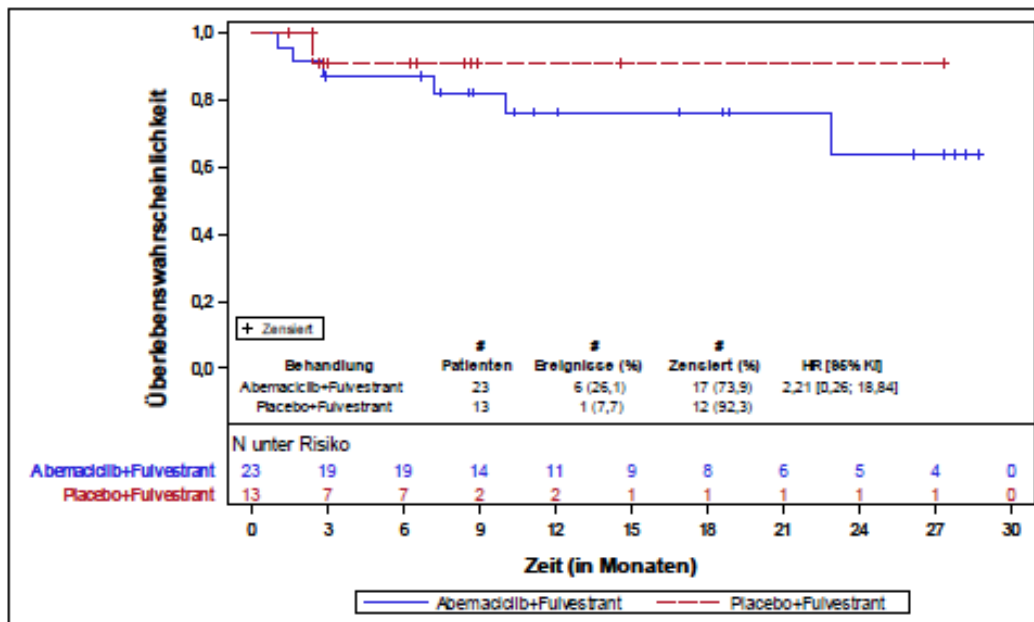


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt SUEs, Fragestellung B1 (MONARCH plus)

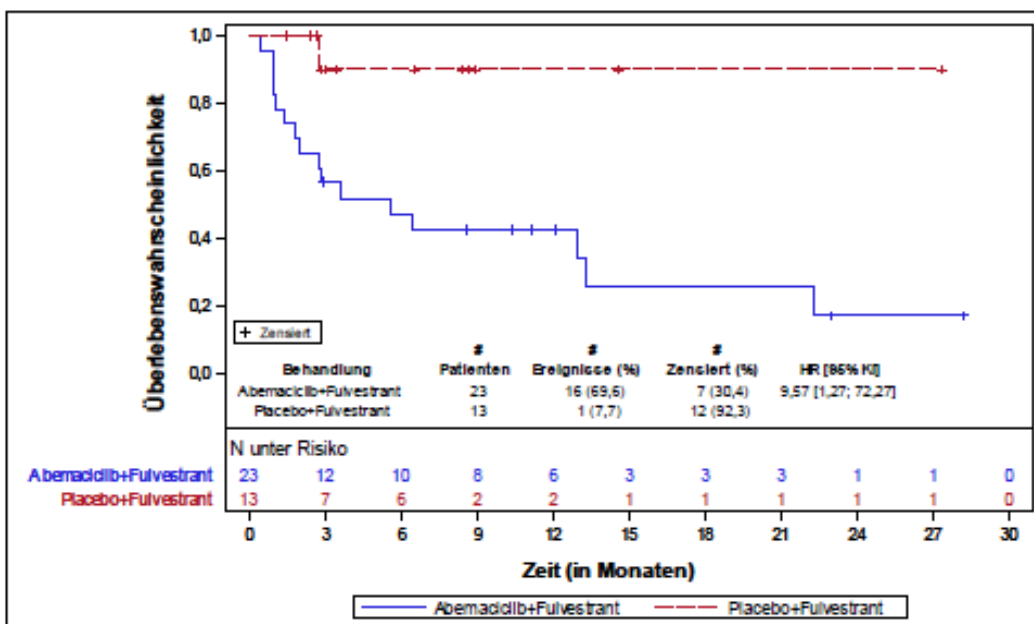


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt schwere UEs, Fragestellung B1 (MONARCH plus)

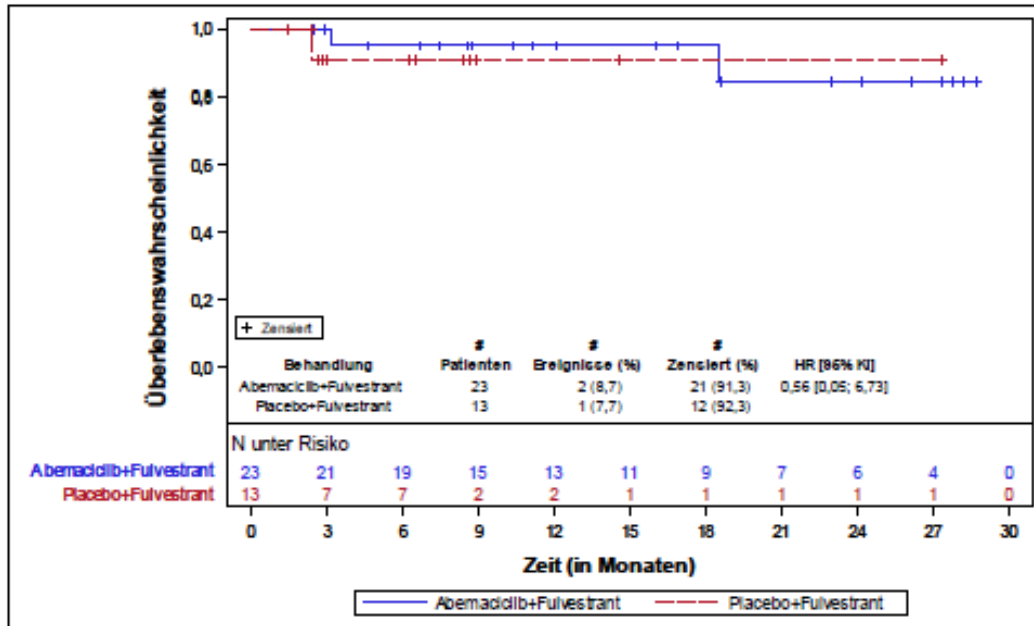


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Abbruch wegen UEs, Fragestellung B1 (MONARCH plus)

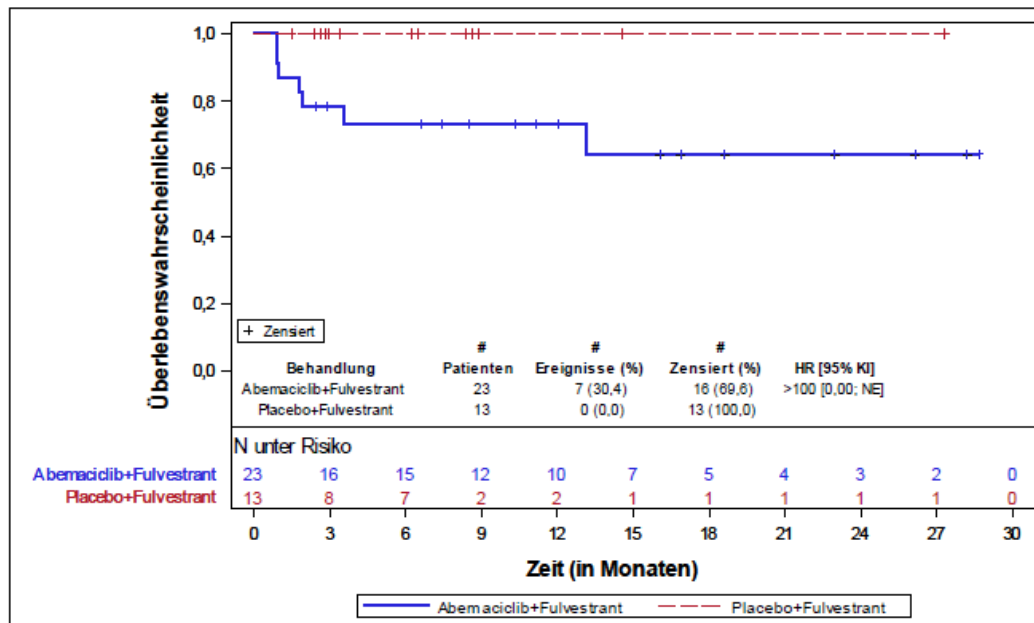


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Neutropenie (PT-Sammlung, schwere UEs), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

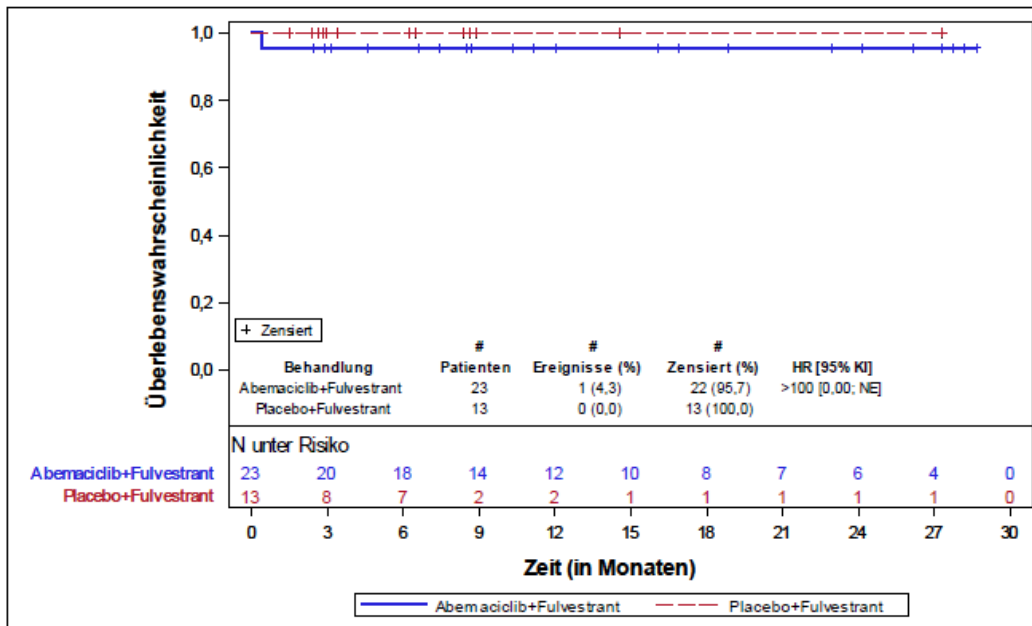


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (PT, schwere UEs), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

C.2 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 Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (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.

C.2.1 MONARCH 2

Tabelle 42: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 143	Placebo + Fulvestrant N = 66
MONARCH 2		
Gesamtrate UEs	140 (97,9)	59 (89,4)
Gastrointestinal disorders	134 (93,7)	43 (65,2)
Diarrhoea	129 (90,2)	18 (27,3)
Nausea	76 (53,1)	16 (24,2)
Abdominal pain	56 (39,2)	12 (18,2)
Vomiting	40 (28,0)	9 (13,6)
Constipation	23 (16,1)	10 (15,2)
Stomatitis	22 (15,4)	3 (4,5)
Dry mouth	12 (8,4)	8 (12,1)
Abdominal distension	10 (7,0)	0 (0)
Dyspepsia	10 (7,0)	3 (4,5)
General disorders and administration site conditions	98 (68,5)	34 (51,5)
Fatigue	70 (49,0)	18 (27,3)
Injection site reaction	14 (9,8)	10 (15,2)
Oedema peripheral	14 (9,8)	6 (9,1)
Pyrexia	14 (9,8)	2 (3,0)
Influenza like illness	13 (9,1)	4 (6,1)
Non-cardiac chest pain	12 (8,4)	4 (6,1)
Blood and lymphatic system disorders	88 (61,5)	7 (10,6)
Neutropenia	71 (49,7)	3 (4,5)
Anaemia	52 (36,4)	2 (3,0)
Leukopenia	47 (32,9)	0 (0)
Thrombocytopenia	31 (21,7)	3 (4,5)
Lymphopenia	18 (12,6)	0 (0)
Infections and infestations	74 (51,7)	17 (25,8)
Upper respiratory tract infection	30 (21,0)	5 (7,6)
Urinary tract infection	16 (11,2)	6 (9,1)
Skin infection	11 (7,7)	1 (1,5)
Nervous system disorders	74 (51,7)	18 (27,3)
Dysgeusia	33 (23,1)	2 (3,0)
Headache	28 (19,6)	9 (13,6)
Dizziness	20 (14,0)	3 (4,5)
Neuropathy	14 (9,8)	8 (12,1)

Tabelle 42: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 143	Placebo + Fulvestrant N = 66
Metabolism and nutrition disorders	73 (51,0)	17 (25,8)
Decreased appetite	50 (35,0)	9 (13,6)
Hypokalaemia	15 (10,5)	3 (4,5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	72 (50,3)	15 (22,7)
Alopecia	26 (18,2)	1 (1,5)
Pruritus	23 (16,1)	4 (6,1)
Dry skin	15 (10,5)	1 (1,5)
Rash	11 (7,7)	3 (4,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	67 (46,9)	28 (42,4)
Arthralgia	18 (12,6)	13 (19,7)
Back pain	18 (12,6)	9 (13,6)
Pain in extremity	17 (11,9)	1 (1,5)
Muscular weakness	15 (10,5)	2 (3,0)
Bone pain	13 (9,1)	5 (7,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	58 (40,6)	24 (36,4)
Cough	27 (18,9)	10 (15,2)
Dyspnoea	25 (17,5)	9 (13,6)
Oropharyngeal pain	12 (8,4)	5 (7,6)
Investigations	52 (36,4)	8 (12,1)
Blood creatinine increased	29 (20,3)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	16 (11,2)	6 (9,1)
Aspartate aminotransferase increased	15 (10,5)	5 (7,6)
Weight decreased	14 (9,8)	1 (1,5)
Vascular disorders	36 (25,2)	17 (25,8)
Hot flush	14 (9,8)	8 (12,1)
Embolism	11 (7,7)	2 (3,0)
Psychiatric disorders	27 (18,9)	11 (16,7)
Insomnia	18 (12,6)	4 (6,1)
Eye disorders	26 (18,2)	6 (9,1)
Injury, poisoning and procedural complications	16 (11,2)	6 (9,1)
Renal and urinary disorders	14 (9,8)	4 (6,1)
Reproductive system and breast disorders	11 (7,7)	2 (3,0)
Cardiac disorders	10 (7,0)	5 (7,6)

a. Ereignisse die im Interventionsarm bei ≥ 10 Patientinnen oder im Kontrollarm bei ≥ 10 % aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B (Anhang 4-G) des Dossiers 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 43: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 143	Placebo + Fulvestrant N = 66
SOC^b		
MONARCH 2		
Gesamtrate SUEs	40 (28,0)	14 (21,2)
Infections and infestations	13 (9,1)	4 (6,1)
Gastrointestinal disorders	9 (6,3)	2 (3,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (3,5)	5 (7,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B (Anhang 4-G) des Dossiers übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 44: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 143	Placebo + Fulvestrant N = 66
MONARCH 2		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	99 (69,2)	21 (31,8)
Blood and lymphatic system disorders	52 (36,4)	2 (3,0)
Neutropenia	42 (29,4)	1 (1,5)
Leukopenia	13 (9,1)	0 (0)
Anaemia	12 (8,4)	1 (1,5)
Gastrointestinal disorders	38 (26,6)	2 (3,0)
Diarrhoea	25 (17,5)	0 (0)
Abdominal pain	8 (5,6)	0 (0)
Infections and infestations	14 (9,8)	4 (6,1)
Metabolism and nutrition disorders	13 (9,1)	4 (6,1)
General disorders and administration site conditions	12 (8,4)	1 (1,5)
Fatigue	9 (6,3)	1 (1,5)
Investigations	11 (7,7)	4 (6,1)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1,4)	4 (6,1)
Vascular disorders	10 (7,0)	2 (3,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (6,3)	3 (4,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2,8)	5 (7,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B (Anhang 4-G) des Dossiers 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 45: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 143	Placebo + Fulvestrant N = 66
SOC^b		
PT^b		
MONARCH 2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	34 (23,8)	2 (3,0)
Blood and lymphatic system disorders	9 (6,3)	0 (0)
Anaemia	3 (2,1)	0 (0)
Neutropenia	3 (2,1)	0 (0)
Leukopenia	2 (1,4)	0 (0)
Lymphopenia	1 (0,7)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	8 (5,6)	0 (0)
Diarrhoea	7 (4,9)	0 (0)
Nausea	1 (0,7)	0 (0)
Investigations	3 (2,1)	1 (1,5)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,7)	1 (1,5)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0,7)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0,7)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	2 (1,4)	0 (0)
Cholecystitis	1 (0,7)	0 (0)
Drug-induced liver injury	1 (0,7)	0 (0)
Infections and infestations	2 (1,4)	0 (0)
Sepsis	2 (1,4)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1,4)	0 (0)
Muscular weakness	2 (1,4)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (1,4)	0 (0)
Colon cancer	1 (0,7)	0 (0)
Tumour pain	1 (0,7)	0 (0)
Nervous system disorders	2 (1,4)	0 (0)
Cerebral infarction	1 (0,7)	0 (0)
Cognitive disorder	1 (0,7)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (1,4)	0 (0)
Pneumonitis	2 (1,4)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1,4)	0 (0)
Rash	2 (1,4)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	1 (0,7)	0 (0)
Fatigue	1 (0,7)	0 (0)
Psychiatric disorders	0 (0)	1 (1,5)
Depression	0 (0)	1 (1,5)

Tabelle 45: Abbrüche wegen UEsa – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 143	Placebo + Fulvestrant N = 66
SOC ^b		
PT ^b		
a. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente b. MedDRA-Version 22.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 B (Anhang 4-G) des Dossiers 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		

C.2.2 MONARCH plus

Tabelle 46: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 23	Placebo + Fulvestrant N = 13
MONARCH plus		
Gesamtrate UEs	23 (100)	9 (69,2)
Investigations	22 (95,7)	6 (46,2)
Neutrophil count decreased	19 (82,6)	2 (15,4)
White blood cell count decreased	18 (78,3)	3 (23,1)
Platelet count decreased	14 (60,9)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	9 (39,1)	5 (38,5)
Blood creatinine increased	9 (39,1)	1 (7,7)
Alanine aminotransferase increased	8 (34,8)	5 (38,5)
Weight decreased	6 (26,1)	1 (7,7)
Lymphocyte count decreased	5 (21,7)	0 (0)
Blood cholesterol increased	4 (17,4)	0 (0)
Monocyte count decreased	3 (13,0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	18 (78,3)	4 (30,8)
Diarrhoea	15 (65,2)	0 (0)
Nausea	5 (21,7)	2 (15,4)
Stomatitis	4 (17,4)	0 (0)
Abdominal pain	3 (13,0)	0 (0)
Constipation	3 (13,0)	1 (7,7)
Vomiting	3 (13,0)	1 (7,7)
Blood and lymphatic system disorders	15 (65,2)	2 (15,4)
Anaemia	15 (65,2)	2 (15,4)
General disorders and administration site conditions	15 (65,2)	4 (30,8)
Fatigue	9 (39,1)	2 (15,4)
Localised oedema	6 (26,1)	0 (0)
Malaise	3 (13,0)	2 (15,4)
Metabolism and nutrition disorders	12 (52,2)	2 (15,4)
Decreased appetite	6 (26,1)	1 (7,7)
Hyperkalaemia	3 (13,0)	0 (0)
Hypertriglyceridaemia	3 (13,0)	0 (0)
Hypokalaemia	3 (13,0)	2 (15,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (34,8)	0 (0)
Arthralgia	3 (13,0)	0 (0)

Tabelle 46: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 23	Placebo + Fulvestrant N = 13
Infections and infestations	7 (30,4)	1 (7,7)
Upper respiratory tract infection	3 (13,0)	1 (7,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (21,7)	1 (7,7)
Pruritus	5 (21,7)	0 (0)
Psychiatric disorders	4 (17,4)	0 (0)
Insomnia	4 (17,4)	0 (0)
Eye disorders	3 (13,0)	0 (0)
Nervous system disorders	3 (13,0)	2 (15,4)
Renal and urinary disorders	3 (13,0)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4B (Anhang 4-G) des Dossiers 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 47: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 23	Placebo + Fulvestrant N = 13
MONARCH plus		
Gesamtrate SUEs	6 (26,1)	1 (7,7)
Infections and infestations	2 (8,7)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (4,3)	1 (7,7)
Facial nerve disorder	0 (0)	1 (7,7)
Transient ischaemic attack	0 (0)	1 (7,7)

a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 19.1; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4B (Anhang 4-G) des Dossiers übernommen

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

Tabelle 48: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 23	Placebo + Fulvestrant N = 13
MONARCH plus		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	16 (69,6)	1 (7,7)
Investigations	13 (56,5)	0 (0)
Neutrophil count decreased	7 (30,4)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	4 (17,4)	0 (0)
White blood cell count decreased	4 (17,4)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	2 (8,7)	0 (0)
Blood and lymphatic system disorders	6 (26,1)	0 (0)
Anaemia	6 (26,1)	0 (0)
Infections and infestations	2 (8,7)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (8,7)	0 (0)
Renal and urinary disorders	2 (8,7)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (7,7)
Productive cough	0 (0)	1 (7,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens einem Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4B (Anhang 4-G) des Dossiers 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 49: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 23	Placebo + Fulvestrant N = 13
MONARCH plus		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	2 (8,7)	1 (7,7)
Infections and infestations	1 (4,3)	0 (0)
Lung infection	1 (4,3)	0 (0)
Investigations	1 (4,3)	0 (0)
Neutrophil count decreased	1 (4,3)	0 (0)
Nervous system disorders	0 (0)	1 (7,7)
Transient ischaemic attack	0 (0)	1 (7,7)
a. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4B (Anhang 4-G) des Dossiers 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		

C.3 Folgetherapien

C.3.1 MONARCH 2

Tabelle 50: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (Studie MONARCH 2)

Studie	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 144	Placebo + Fulvestrant N = 66
MONARCH 2		
Gesamt (Patientinnen, die einen Progress hatten)	127 (88,2)	65 (98,5)
systemische Therapie, n (%) ^a		
insgesamt	101 (79,5)	60 (92,3)
Chemotherapie	66 (52,0)	47 (72,3)
endokrine Therapie	63 (49,6)	43 (66,2)
andere systemische Therapie	8 (6,3)	7 (10,8)
zielgerichtete Therapie	46 (36,2)	32 (49,2)
a. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen mit Progress n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

C.3.2 MONARCH plus

Tabelle 51: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (Studie MONARCH plus)

Studie	Patientinnen mit Folgetherapie n (%)	
	Abemaciclib + Fulvestrant N = 23	Placebo + Fulvestrant N = 13
MONARCH plus		
Gesamt (Patientinnen, die einen Progress hatten)	18 (78,3)	12 (92,3)
systemische Therapie, n (%) ^a		
insgesamt	10 (55,6)	4 (33,3)
Chemotherapie	8 (44,4)	2 (16,7)
endokrine Therapie	6 (33,3)	0 (0)
andere systemische Therapie	2 (11,1)	1 (8,3)
zielgerichtete Therapie	1 (5,6)	1 (8,3)
a. Prozentzahlen basieren auf der Gesamtzahl der Patientinnen mit Progress n: Anzahl Patientinnen mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

C.4 Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität

C.4.1 Tabellarische Darstellung der ergänzend dargestellten Endpunkte

Tabelle 52: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^b)					
Fatigue					
MONARCH 2 ^c	143	22,9 [14,6; 30,0] 71 (49,7)	66	7,6 [4,7; 28,5] 37 (56,1)	0,68 [0,45; 1,01]; 0,054
MONARCH plus ^c	23	n. e. [1,9; n. b.] 9 (39,1)	13	5,8 [1,0; n. b.] 8 (61,5)	0,60 [0,23; 1,58]; 0,275
Gesamt ^d					0,66 [0,46; 0,96]; 0,031
Übelkeit und Erbrechen					
MONARCH 2 ^c	143	44,9 [41,5; n. b.] 32 (22,4)	66	28,5 [9,6; n. b.] 21 (31,8)	0,49 [0,28; 0,86]; 0,011
MONARCH plus ^c	23	n. e. [10,4; n. b.] 5 (21,7)	13	n. e. [1,0; n. b.] 3 (23,1)	0,67 [0,16; 2,85]; 0,582
Gesamt ^d					0,51 [0,30; 0,86]; 0,012
Schmerzen					
MONARCH 2 ^c	143	44,2 [30,0; n. b.] 41 (28,7)	66	23,0 [12,7; 37,5] 26 (39,4)	0,49 [0,29; 0,80]; 0,004
MONARCH plus ^c	23	n. e. [7,5; n. b.] 5 (21,7)	13	8,6 [1,9; n. b.] 6 (46,2)	0,29 [0,09; 0,97]; 0,033
Gesamt ^d					0,45 [0,28; 0,72]; < 0,001
Dyspnoe					
MONARCH 2 ^c	143	44,9 [33,4; 49,0] 44 (30,8)	66	n. e. [24,0; n. b.] 16 (24,2)	0,93 [0,52; 1,67]; 0,809
MONARCH plus ^c	23	25,6 [22,9; n. b.] 4 (17,4)	13	n. e. [1,0; n. b.] 4 (30,8)	0,27 [0,06; 1,24]; 0,074
Gesamt ^d					0,80 [0,46; 1,37]; 0,409

Tabelle 52: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
Schlaflosigkeit					
MONARCH 2 ^c	143	42,0 [34,3; n. b.] 36 (25,2)	66	35,0 [15,7; n. b.] 18 (27,3)	0,58 [0,33; 1,03]; 0,062
MONARCH plus ^c	23	n. e. 4 (17,4)	13	n. e. [2,1; n. b.] 3 (23,1)	
Gesamt ^d					
Appetitverlust					
MONARCH 2 ^c	143	39,7 [28,5; n. b.] 43 (30,1)	66	35,0 [9,3; n. b.] 22 (33,3)	0,60 [0,35; 1,01]; 0,051
MONARCH plus ^c	23	17,1 [7,6; n. b.] 8 (34,8)	13	n. e. [2,1; n. b.] 3 (23,1)	
Gesamt ^d					
Obstipation					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. [39,0; n. b.] 29 (20,3)	66	n. e. [15,7; n. b.] 15 (22,7)	0,54 [0,29; 1,03]; 0,057
MONARCH plus ^c	23	n. e. [10,4; n. b.] 4 (17,4)	13	n. e. [8,5; n. b.] 2 (15,4)	
Gesamt ^d					
Diarrhö					
MONARCH 2 ^c	143	45,4 [39,0; 54,4] 42 (29,4)	66	n.e. [23,1; n. b.] 12 (18,2)	1,27 [0,66; 2,44]; 0,479
MONARCH plus ^c	23	n. e. [19,9; n. b.] 2 (8,7)	13	n. e. 0 (0)	
Gesamt					
Symptomatik (EORTC QLQ-BR23, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung^b)					
Nebenwirkungen der systemischen Behandlung					
MONARCH 2 ^c	143	40,7 [25,3; 49,0] 52 (36,4)	66	28,5 [13,9; n. b.] 16 (24,2)	1,07 [0,61; 1,89]; 0,820
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		

Tabelle 52: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	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]; p-Wert ^a
Brustsymptome					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. 13 (9,1)	66	n. e. [24,0; n. b.] 5 (7,6)	0,71 [0,25; 2,06]; 0,531
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
Armsymptome					
MONARCH 2 ^c	143	36,9 [28,9; 50,6] 43 (30,1)	66	37,5 [16,6; n. b.] 16 (24,2)	0,85 [0,48; 1,53]; 0,592
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
Belastung durch Haarausfall					
MONARCH 2 ^c			keine verwertbaren Daten ^f		
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^g					
≥ 7 Punkte					
MONARCH 2 ^c	143	27,6 [16,6; 38,7] 62 (43,4)	66	16,6 [12,7; 35,0] 23 (34,8)	0,89 [0,55; 1,45] 0,632
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
≥ 10 Punkte					
MONARCH 2 ^c	143	30,4 [16,6; 38,7] 61 (42,7)	66	19,4 [12,7; 35,0] 23 (34,8)	0,88 [0,54; 1,43]; 0,596
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
≥ 15 Punkte					
MONARCH 2 ^c	143	36,5 [28,5; n. b.] 46 (32,2)	66	23,2 [13,9; n. b.] 18 (27,3)	0,86 [0,50; 1,50]; 0,595
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^h					
globaler Gesundheitsstatus					
MONARCH 2 ^c	143	30,8 [19,3; 39,0] 57 (39,9)	66	14,6 [6,0; 28,5] 28 (42,4)	0,63 [0,40; 1,00]; 0,049
MONARCH plus ^c	23	n. e. [5,6; n. b.] 8 (34,8)	13	8,6 [1,0; n. b.] 6 (46,2)	0,52 [0,18; 1,53]; 0,230
Gesamt ^d					0,62 [0,40; 0,94]; 0,023

Tabelle 52: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
körperliche Funktion					
MONARCH 2 ^c	143	44,9 [27,7; n. b.] 37 (25,9)	66	28,5 [9,3; n. b.] 22 (33,3)	0,54 [0,31; 0,92]; 0,021
MONARCH plus ^c	23	n. e. [13,1; n. b.] 6 (26,1)	13	8,6 [1,0; n. b.] 6 (46,2)	
Gesamt ^d					
Rollenfunktion					
MONARCH 2 ^c	143	36,0 [27,3; 44,9] 56 (39,2)	66	19,9 [8,0; 33,1] 26 (39,4)	0,72 [0,45; 1,16]; 0,180
MONARCH plus ^c	23	11,1 [2,0; n. b.] 10 (43,5)	13	8,6 [1,9; n. b.] 5 (38,5)	
Gesamt ^d					
emotionale Funktion					
MONARCH 2 ^c	143	44,2 [30,0; n. b.] 37 (25,9)	66	23,1 [13,2; 37,5] 22 (33,3)	0,47 [0,27; 0,81]; 0,005
MONARCH plus ^c	23	22,8 [6,8; n. b.] 8 (34,8)	13	n. e. [5,8; n. b.] 2 (15,4)	
Gesamt ^d					
kognitive Funktion					
MONARCH 2 ^c	143	33,9 [19,8; 41,5] 52 (36,3)	66	16,6 [9,6; 28,5] 25 (37,9)	0,66 [0,40; 1,06]; 0,085
MONARCH plus ^c	23	11,3 [6,8; n. b.] 10 (43,5)	13	n. e. [1,9; n. b.] 4 (30,8)	
Gesamt ^d					
soziale Funktion					
MONARCH 2 ^c	143	31,2 [22,8; 46,6] 53 (37,1)	66	23,1 [12,7; n. b.] 23 (34,8)	0,79 [0,48; 1,29]; 0,338
MONARCH plus ^c	23	n. e. [1,1; n. b.] 8 (34,8)	13	n. e. [1,9; n. b.] 4 (30,8)	
Gesamt ^d					

Tabelle 52: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant
	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]; p-Wert ^a
EORTC QLQ-BR23 Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung unter Behandlung ^h					
Körperbild					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. [24,9; n. b.] 40 (28,0)	66	34,6 [17,1; n. b.] 13 (19,7)	1,10 [0,59; 2,07]; 0,763
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
sexuelle Funktion					
MONARCH 2 ^c	143	n. e. 17 (11,9)	66	42,4 [42,4; n. b.] 8 (12,1)	0,62 [0,26; 1,46]; 0,270
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
sexueller Genuss					
MONARCH 2 ^c			keine verwertbaren Daten ^f		
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
Zukunftsperspektive					
MONARCH 2 ^c	143	41,7 [32,4; n. b.] 37 (25,9)	66	n. e. [37,5; n. b.] 7 (10,6)	1,53 [0,67; 3,46]; 0,309
MONARCH plus ^c			Endpunkt nicht erhoben		
<p>a. HR [95 %-KI]: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor; p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.</p> <p>b. Eine bestätigte Verschlechterung unter Behandlung war definiert als ein Anstieg um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus (Skalenspannweite: 0 bis 100). Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>c. Datenschnitt: Studie MONARCH 2: 20.06.2019, Studie MONARCH plus: 18.05.2020</p> <p>d. berechnet aus Metaanalyse</p> <p>e. Da in einem Studienarm keine Ereignisse auftraten, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>f. Die vorgelegten Auswertungen für die Skalen Belastung durch Haarausfall (Symptomatik) und sexueller Genuss (Lebensqualität) des EORTC QLQ-BR23 sind aufgrund des nur geringen Anteils an Patientinnen, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, nicht verwertbar. Aus den vorgelegten Daten in Modul 4 B ist ersichtlich, dass ein Großteil der Patientinnen direkt zu Studienbeginn zensiert wurden (> 75 %), sodass keine Informationen zur Entwicklung dieser Patientinnen hinsichtlich einer Belastung durch Haarausfall und sexueller Aktivität über den Studienverlauf in die Analyse eingehen.</p> <p>g. Eine bestätigte Verschlechterung unter Behandlung war definiert als eine Reduktion um mindestens 7, 10 bzw. 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus (Skalenspannweite: 0 bis 100). Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p> <p>h. Eine bestätigte Verschlechterung unter Behandlung war definiert als eine Reduktion um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl oberhalb dieses Niveaus (Skalenspannweite: 0 bis 100). Todesfälle wurden nicht als Ereignis gezählt.</p>					

Tabelle 52: Ergänzend: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant (Fragestellung B1: postmenopausale Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten haben) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Abemaciclib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant		Abemaciclib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant 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 (%)	
EORTC QLQ-BR23: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Breast Cancer 23; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

C.4.2 Grafische Darstellung der ergänzend dargestellten Endpunkte (Kaplan-Meier-Kurven)

C.4.2.1 MONARCH 2

Morbidität

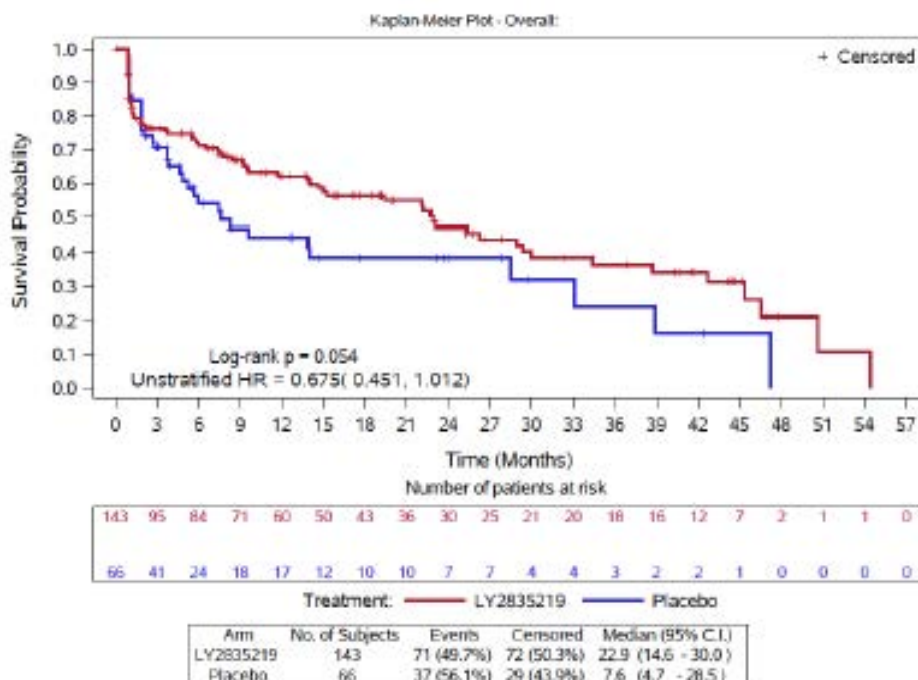


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

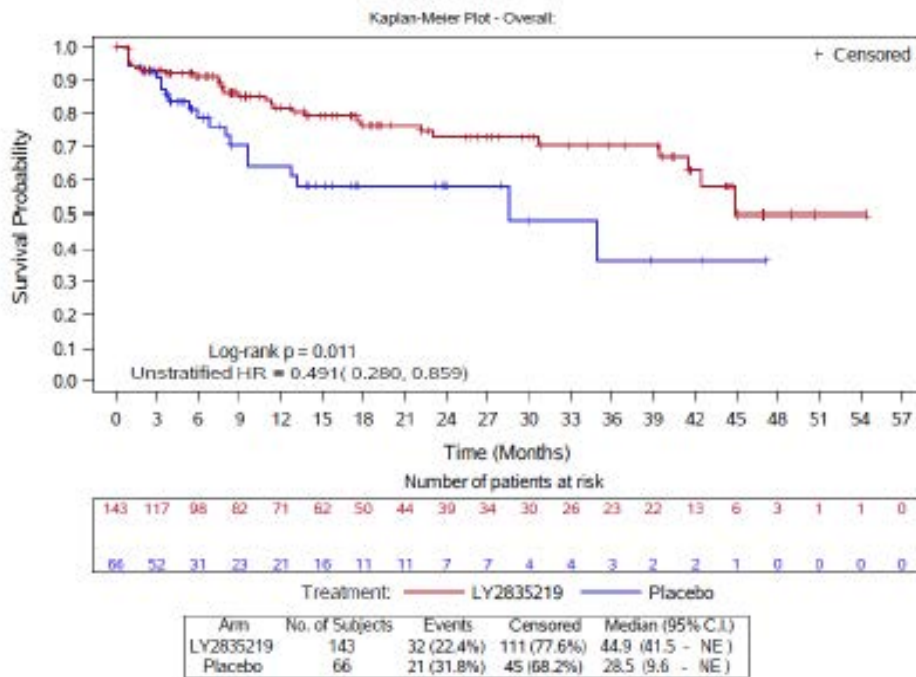


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

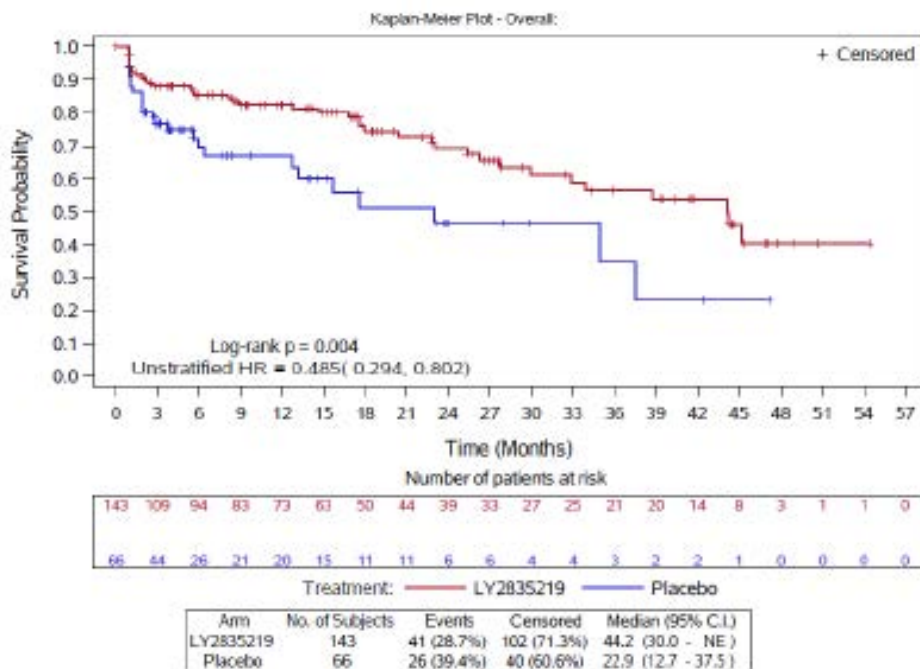


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schmerz (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

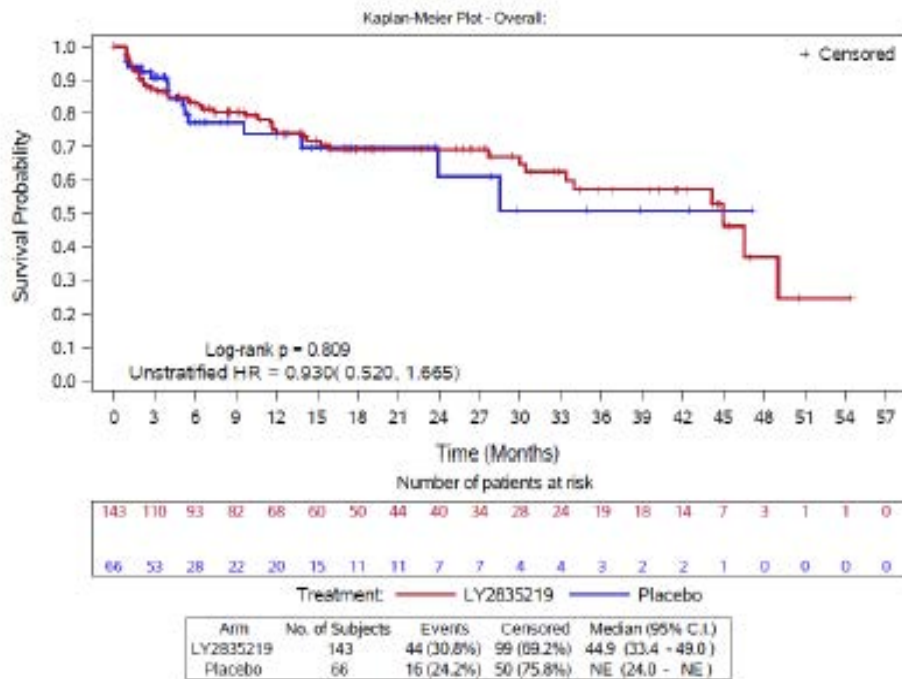


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

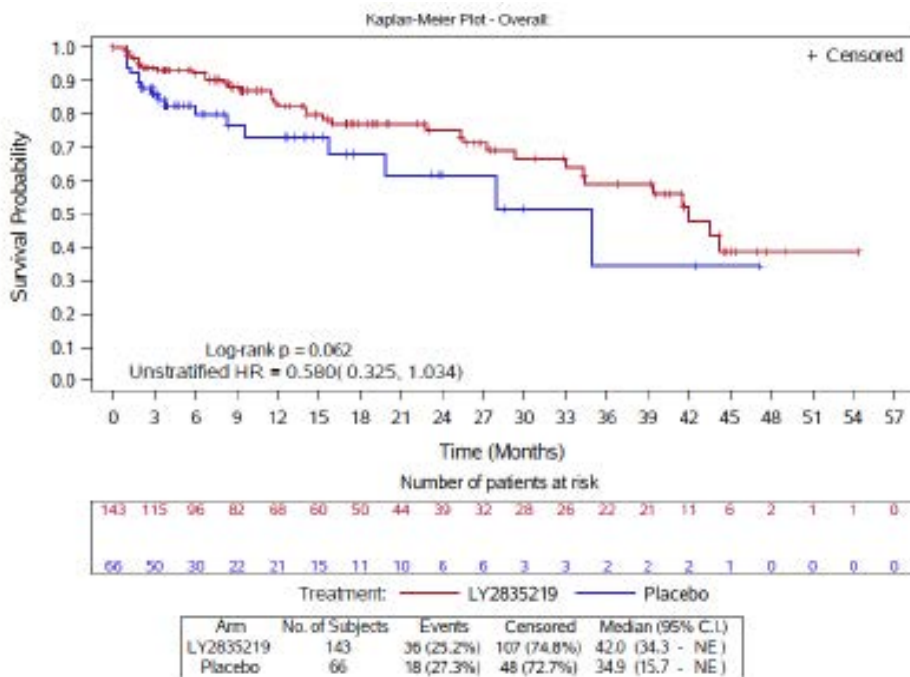


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

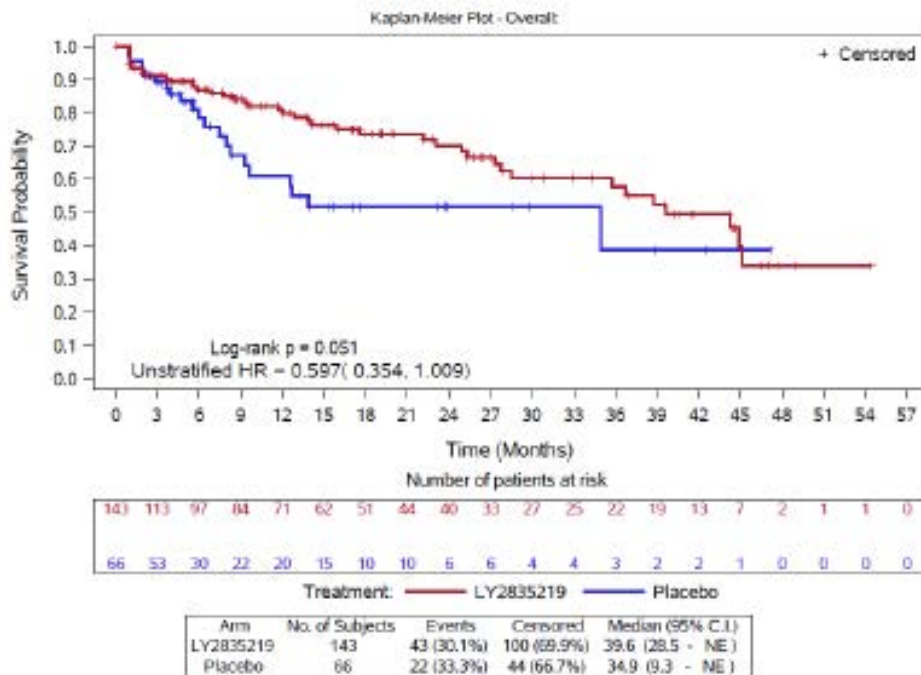


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

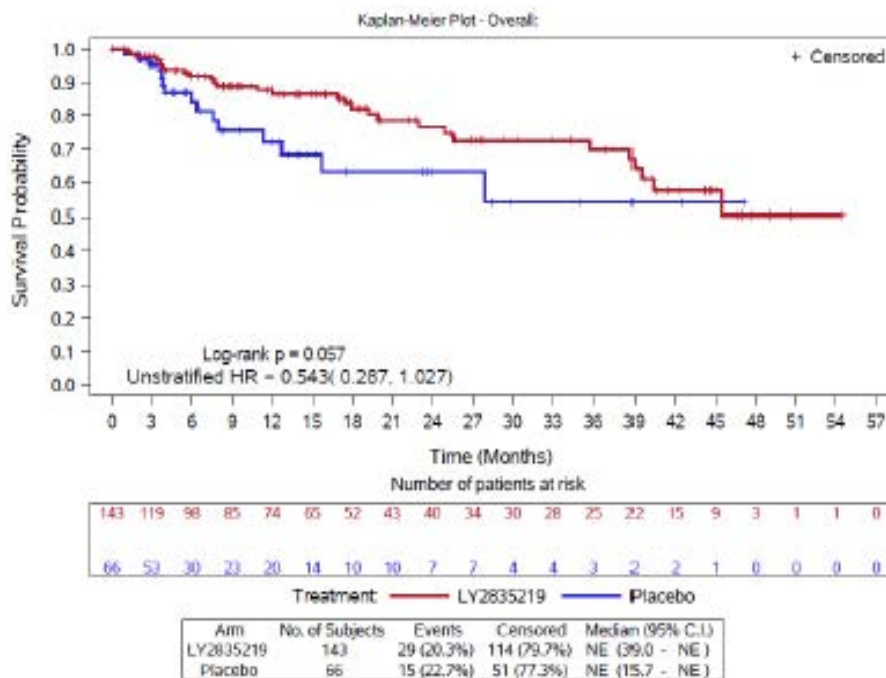


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

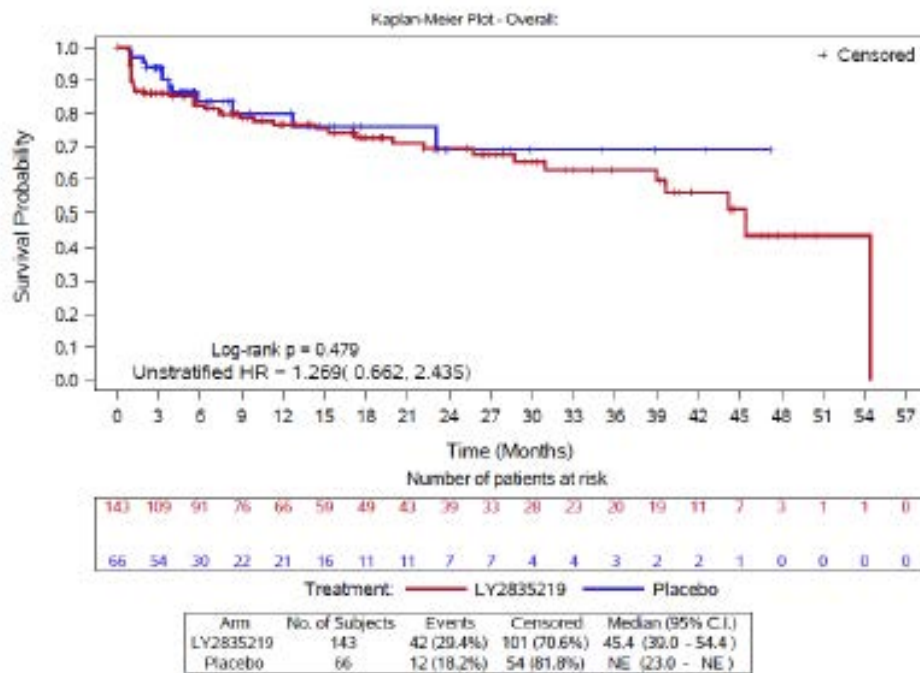


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte nkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

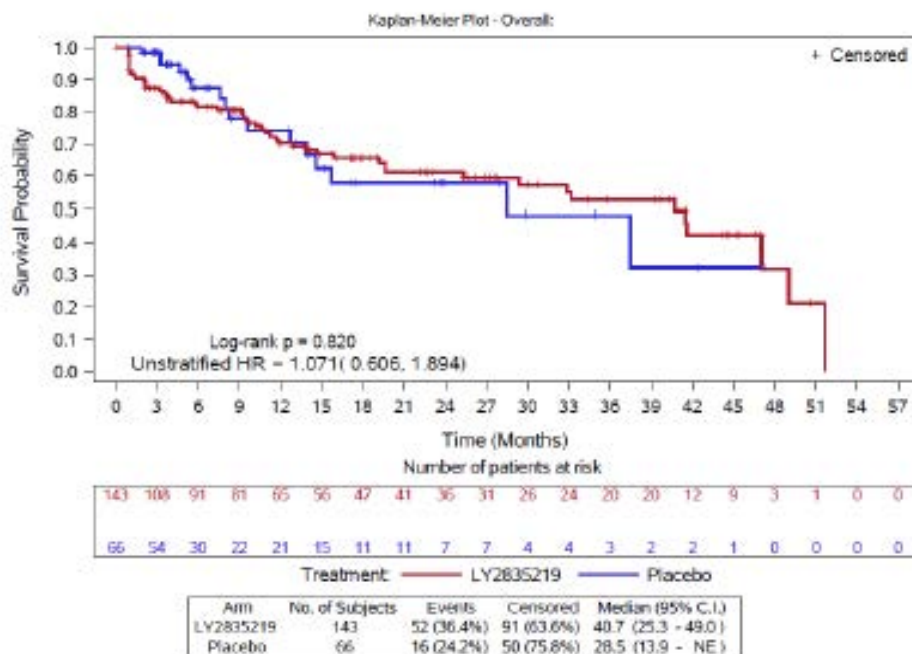


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Nebenwirkungen der systemischen Therapie (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

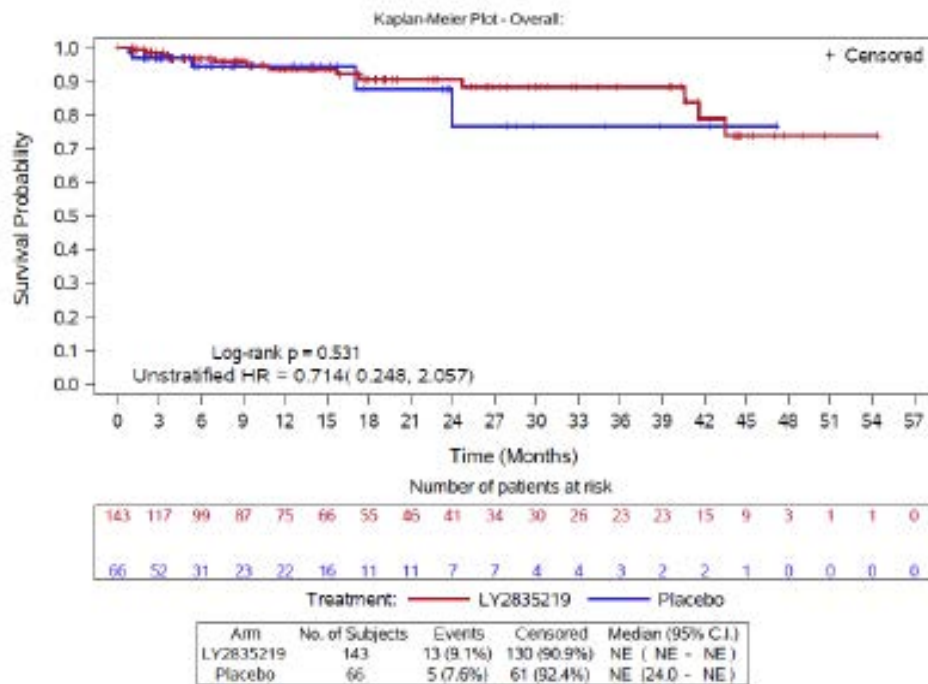


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Brustsymptome (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

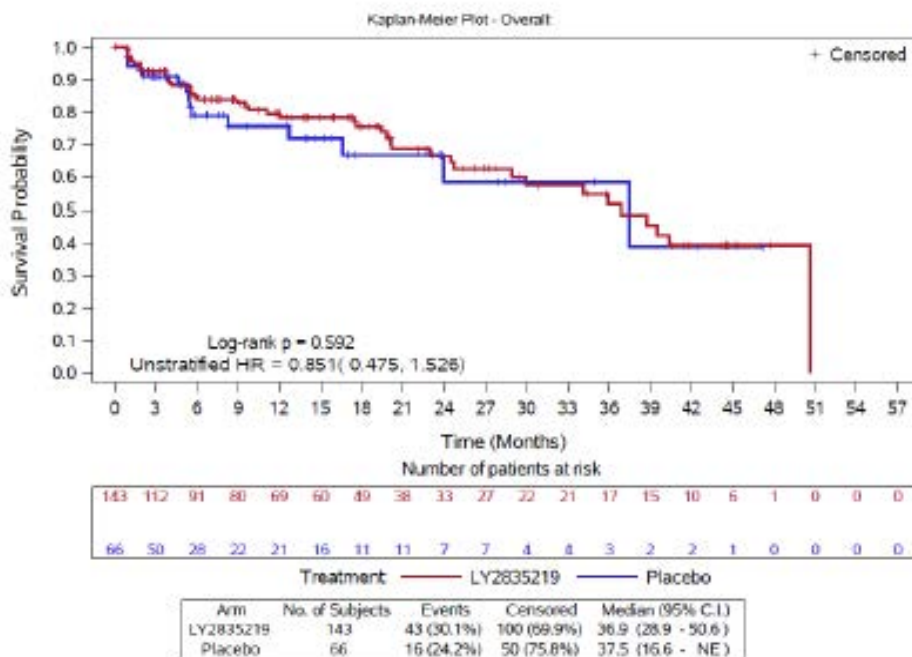


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve zur Symptomatik, Endpunkt Armsymptome (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

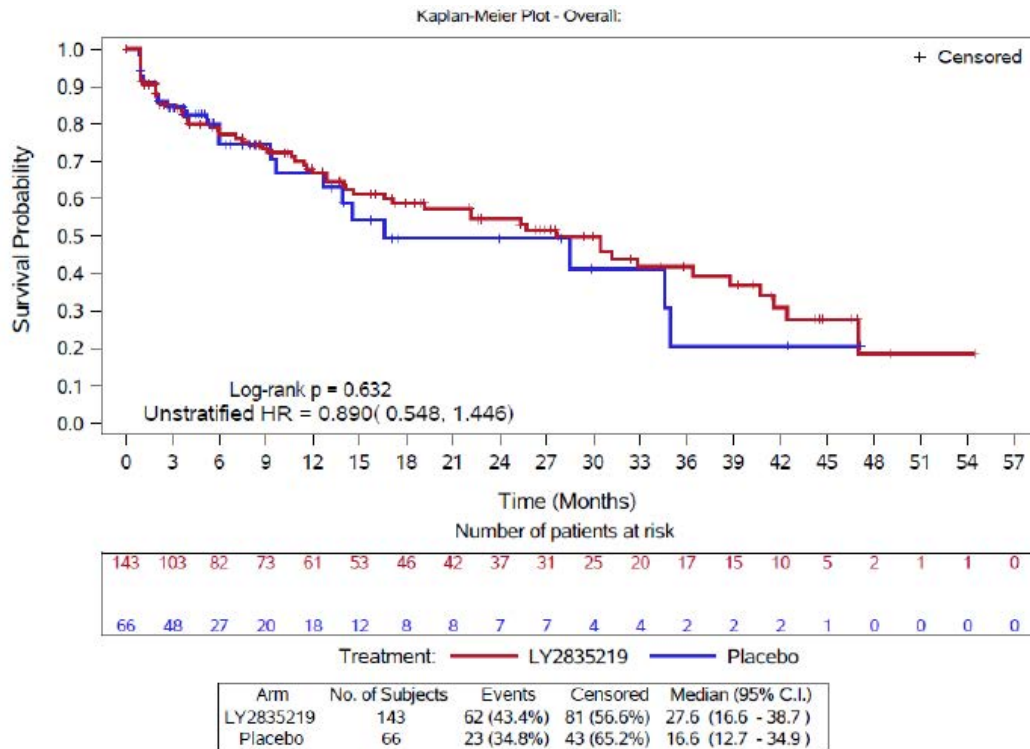


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 7 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

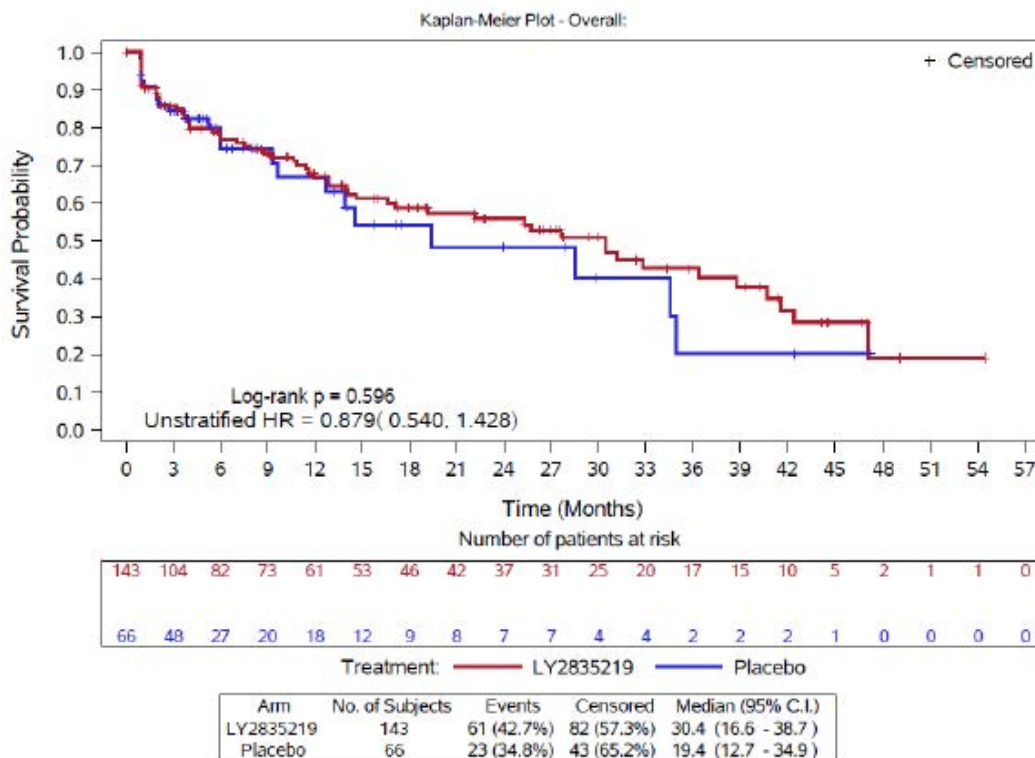


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

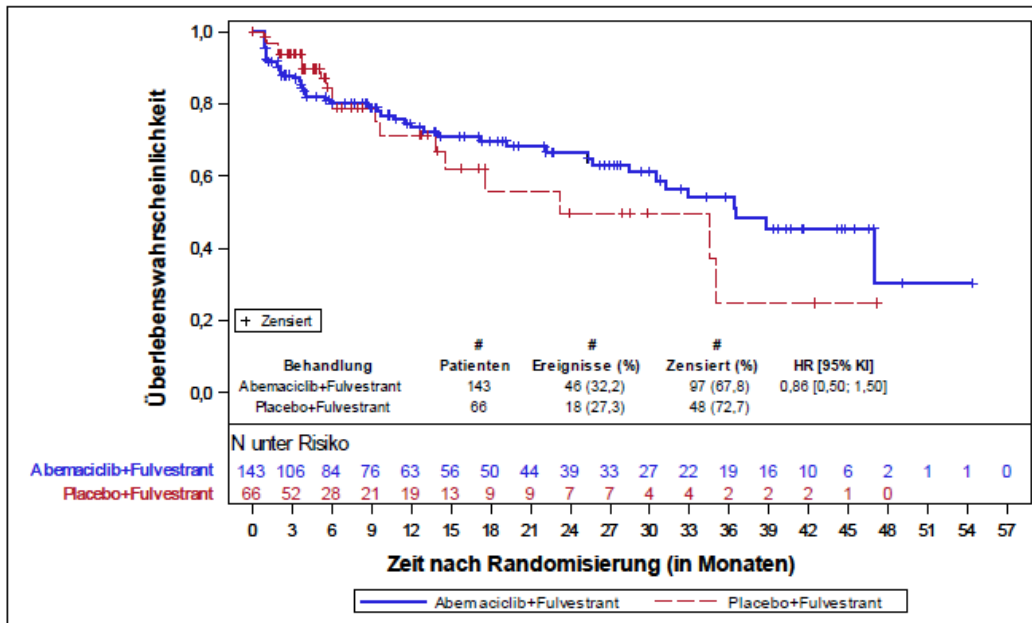


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 15 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

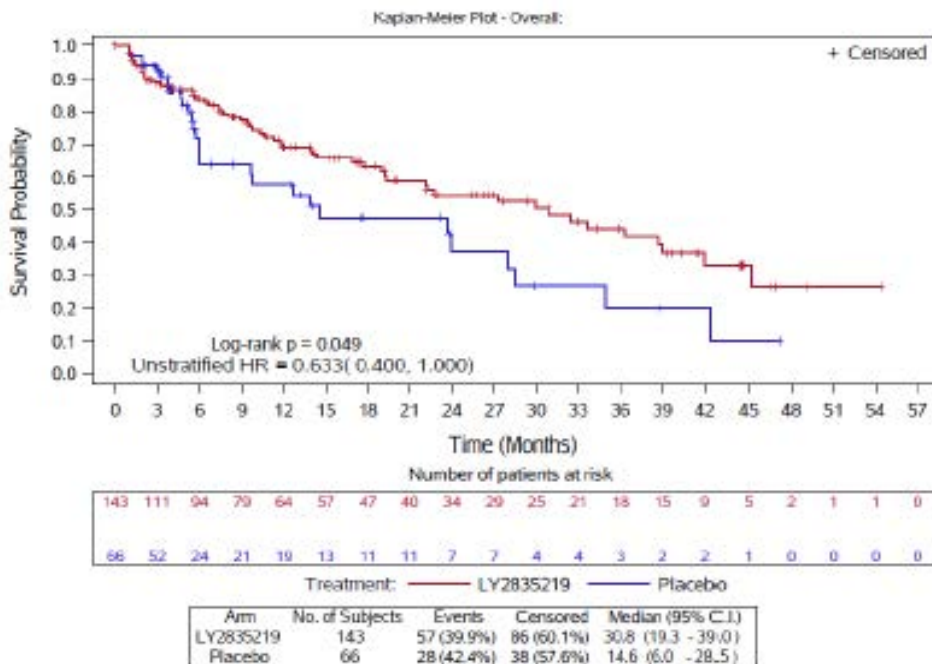


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

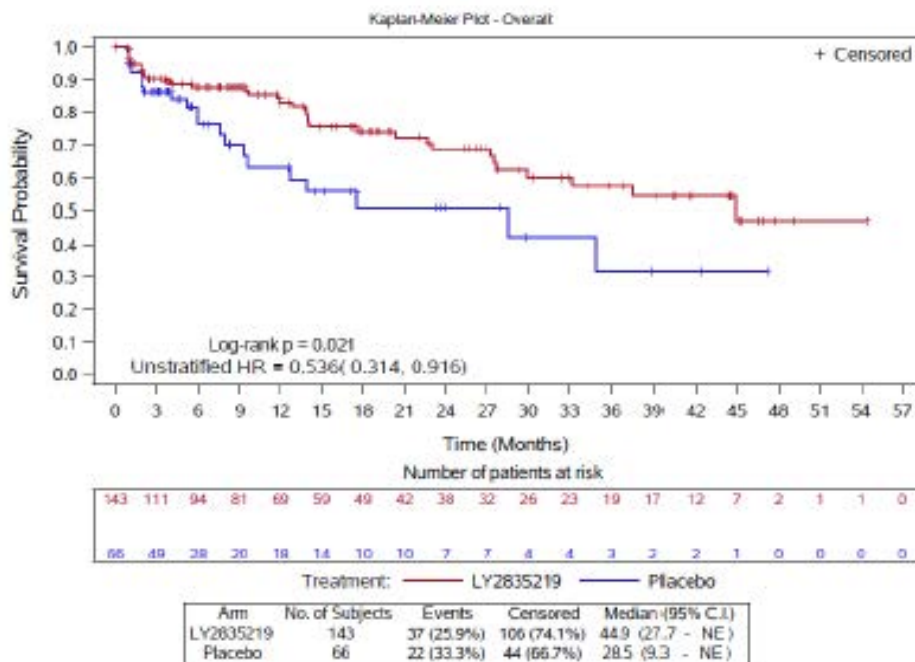


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

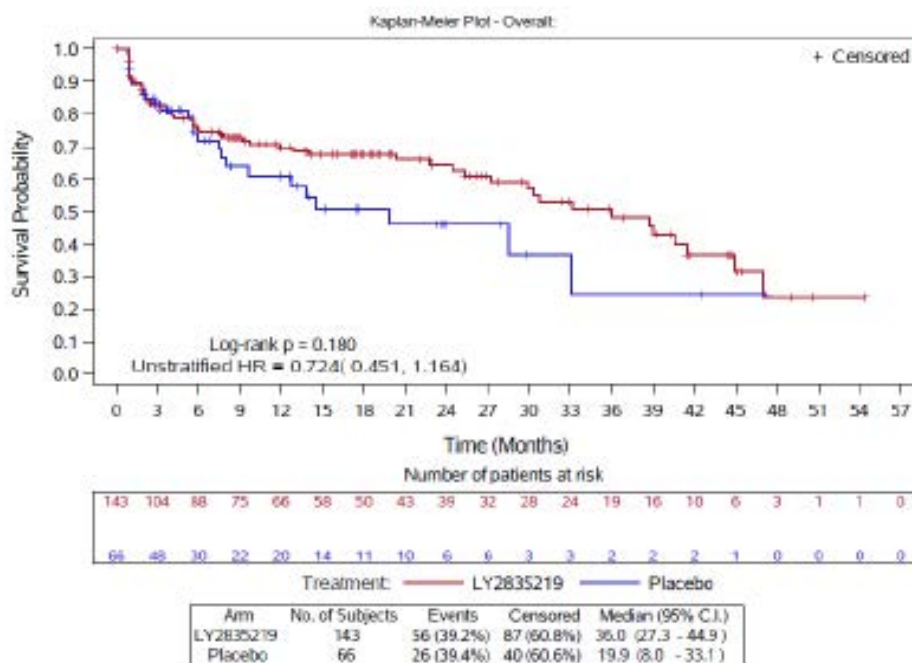


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

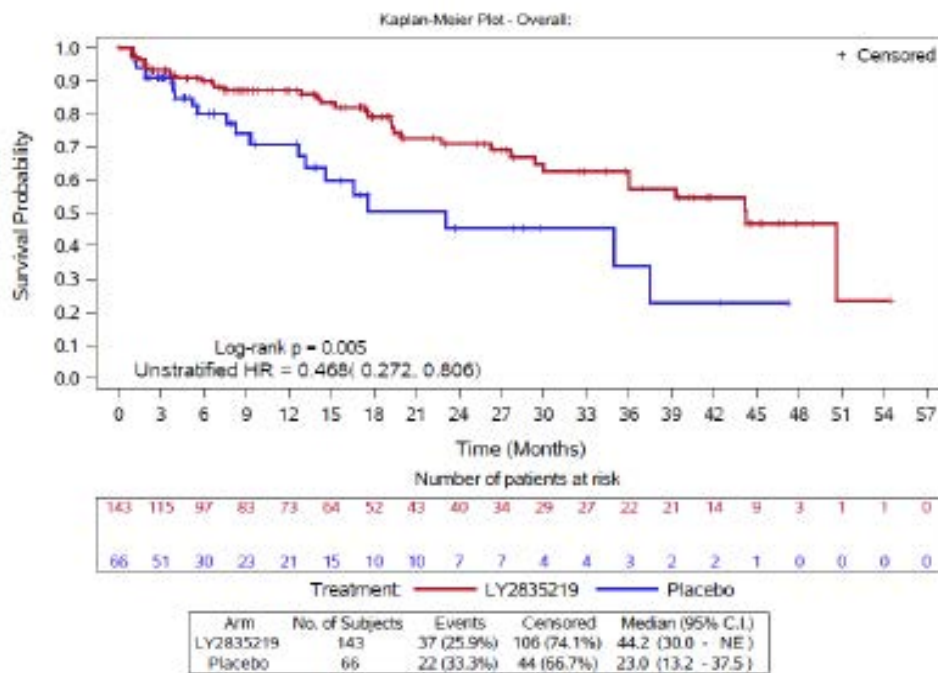


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

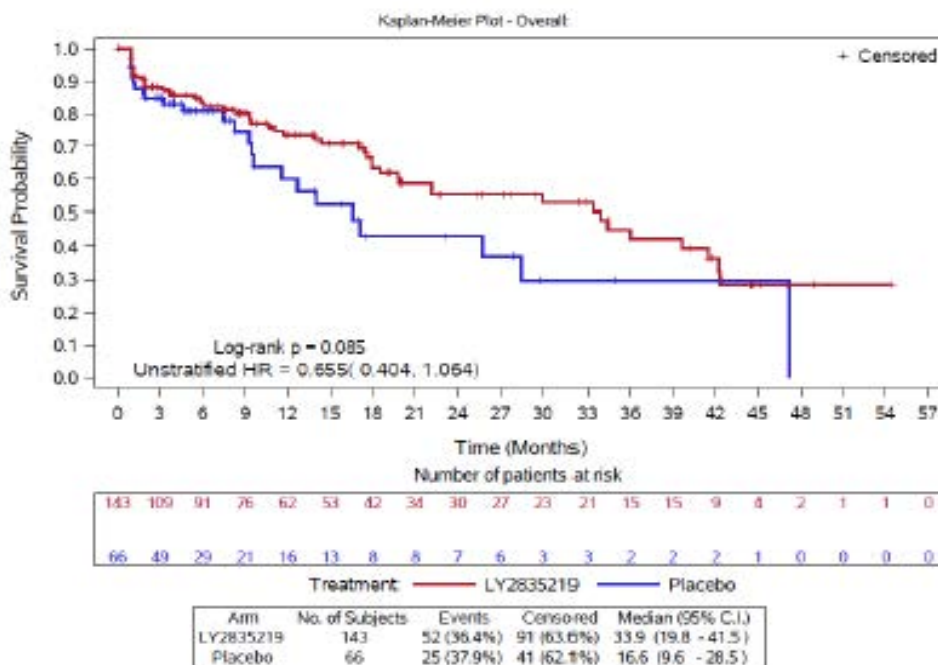


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

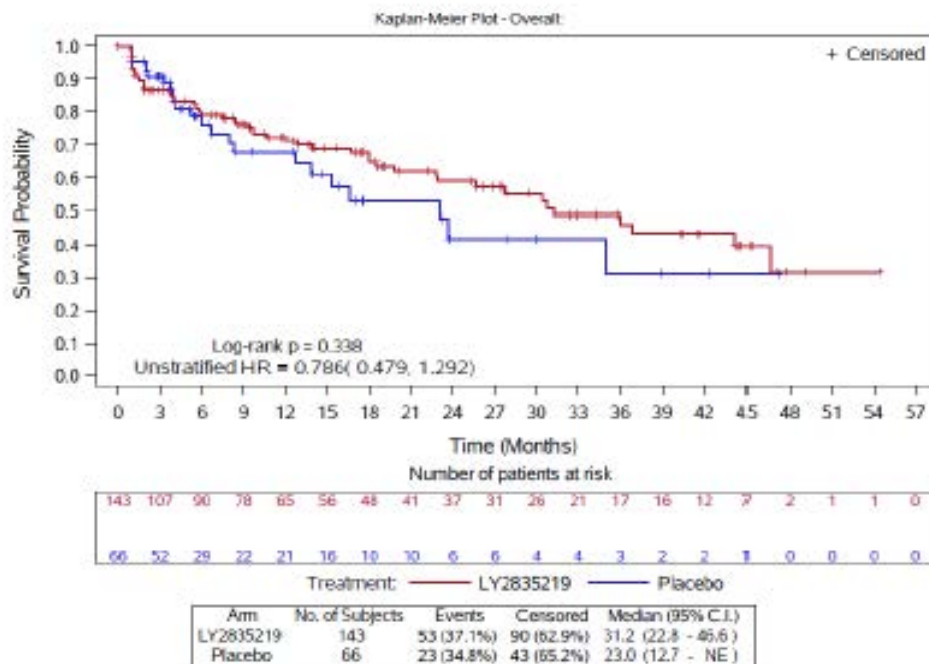


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

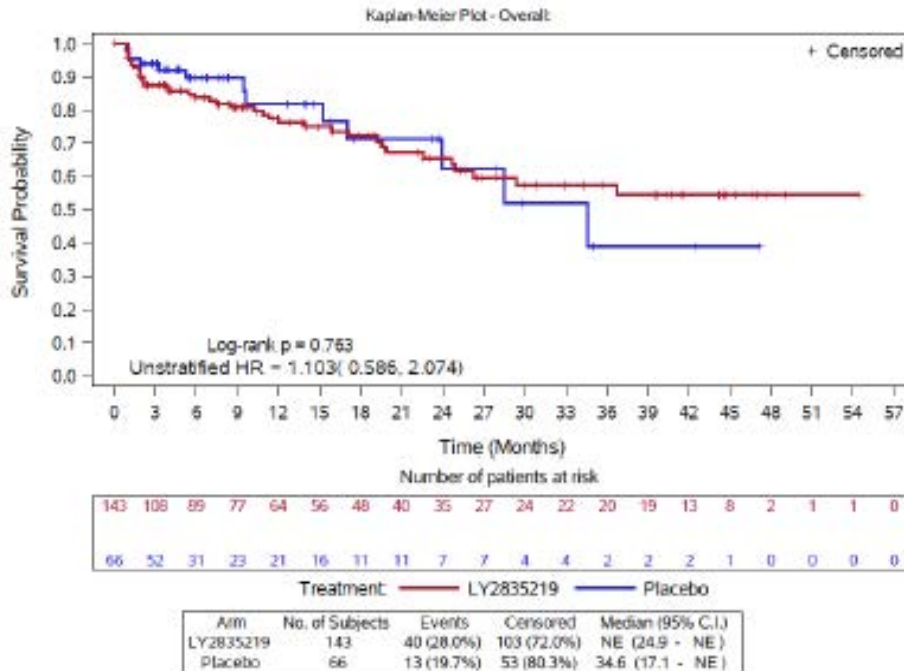


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Körperbild, (EORTC QLQ-B23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

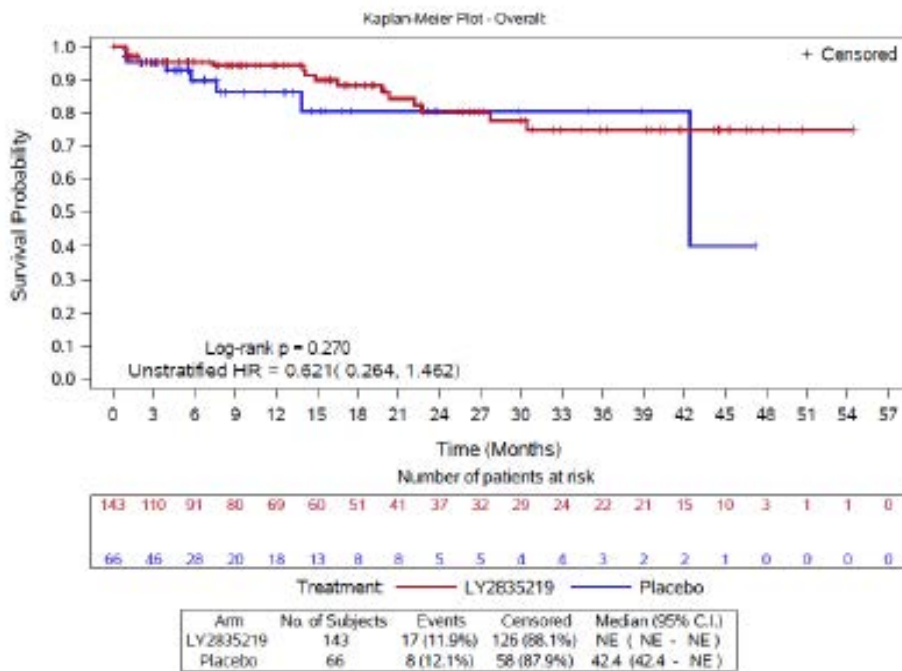


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt sexuelle Funktion, (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH 2)

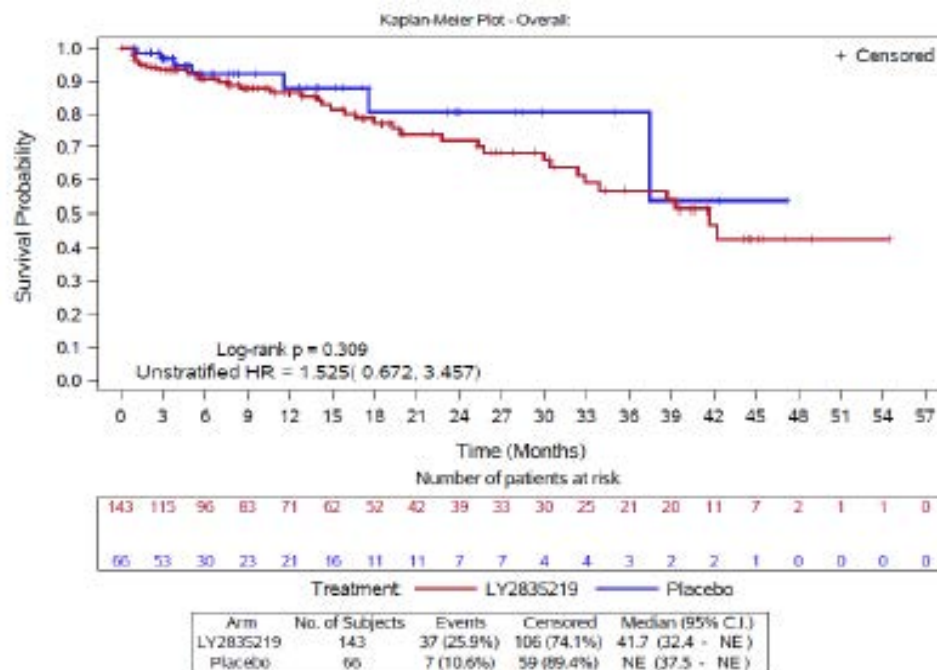


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-BR23, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1

C.4.2.2 MONARCH PLUS

Morbidität

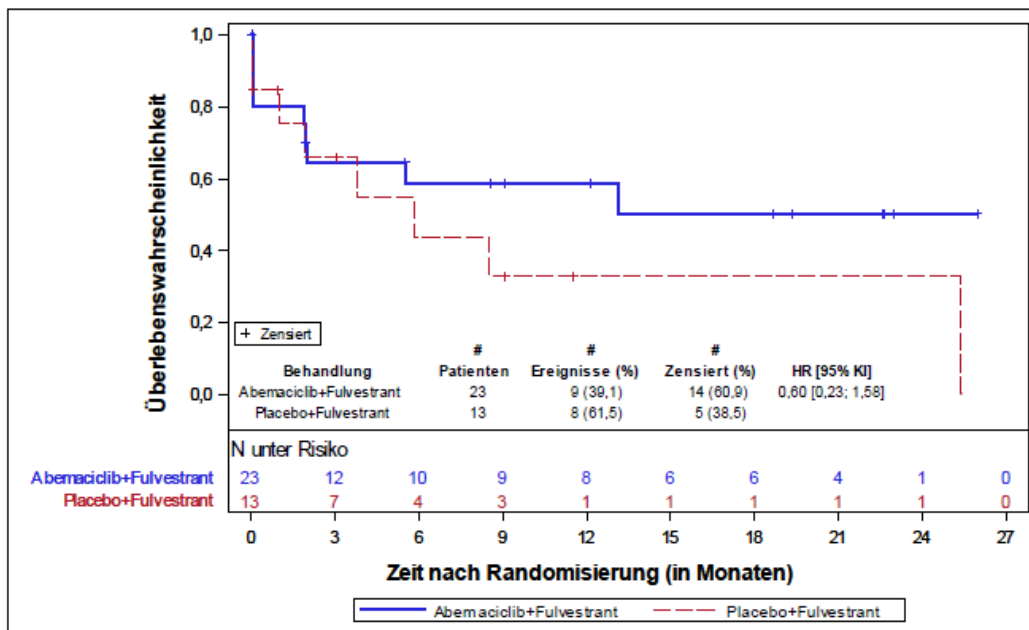


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

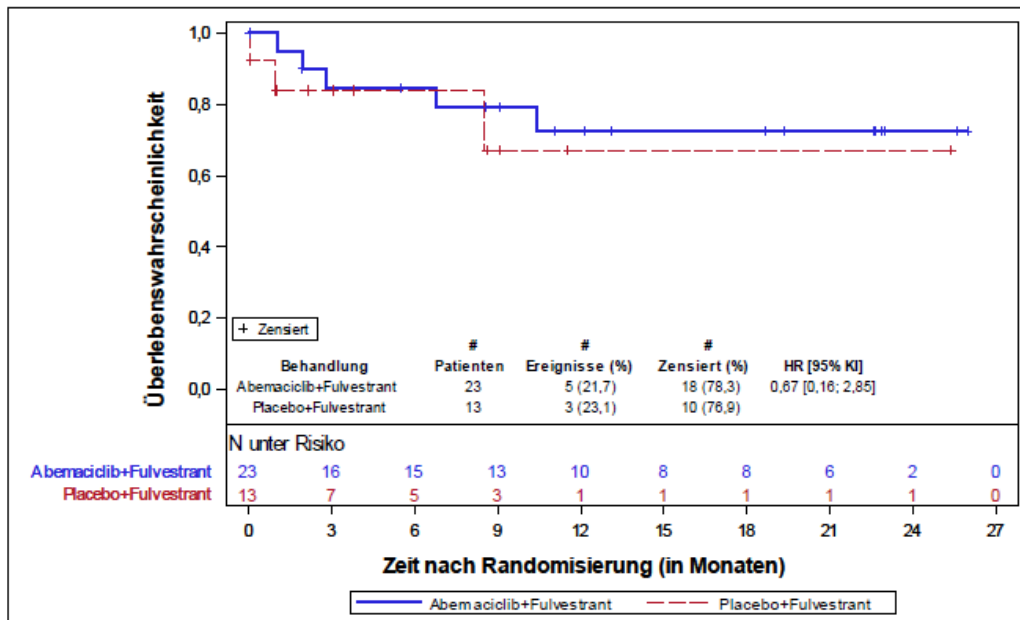


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

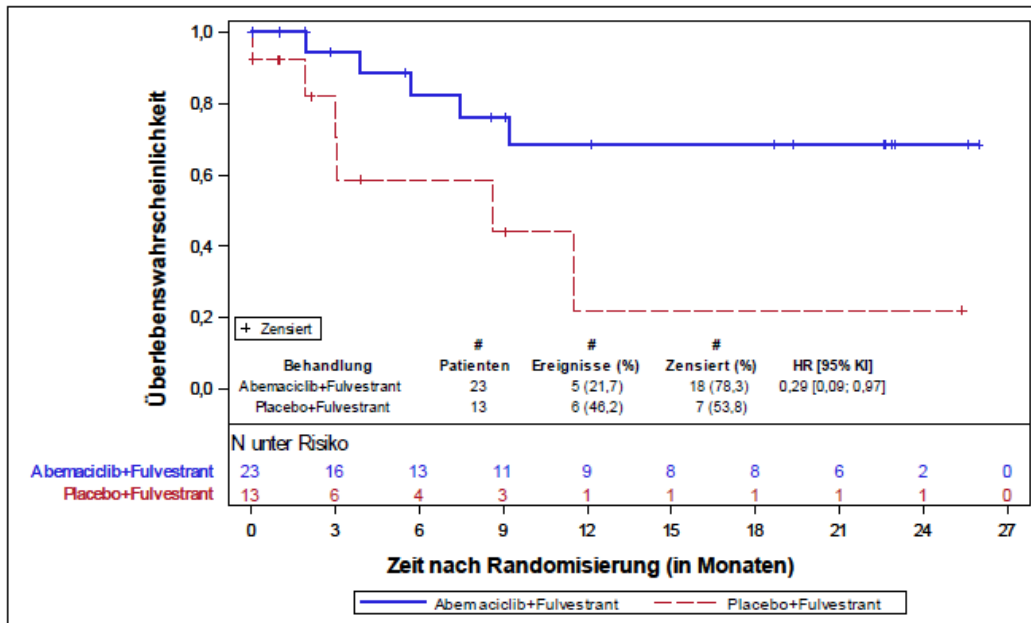


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

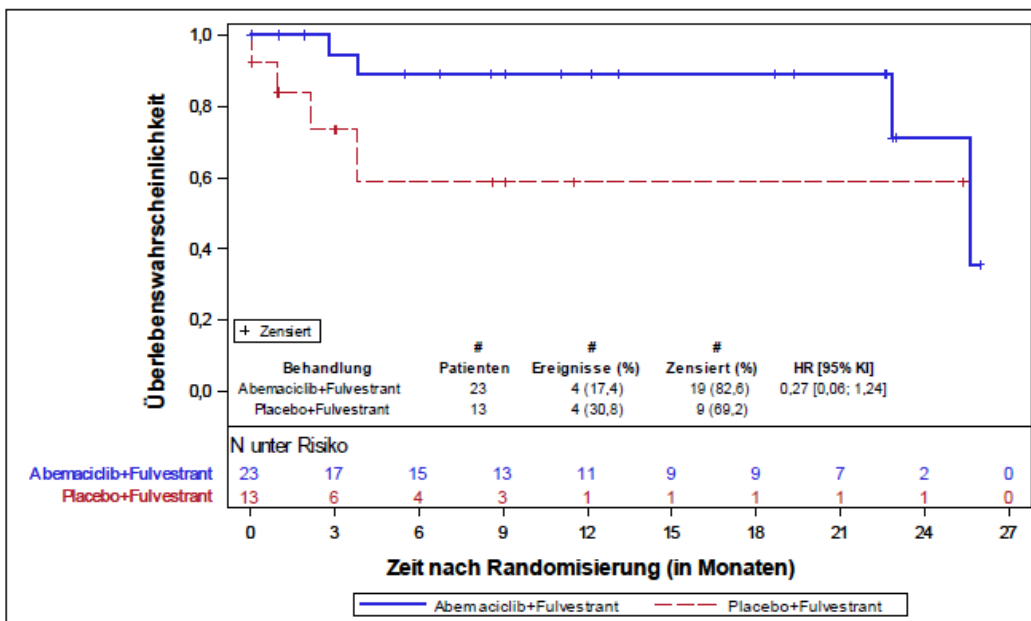


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

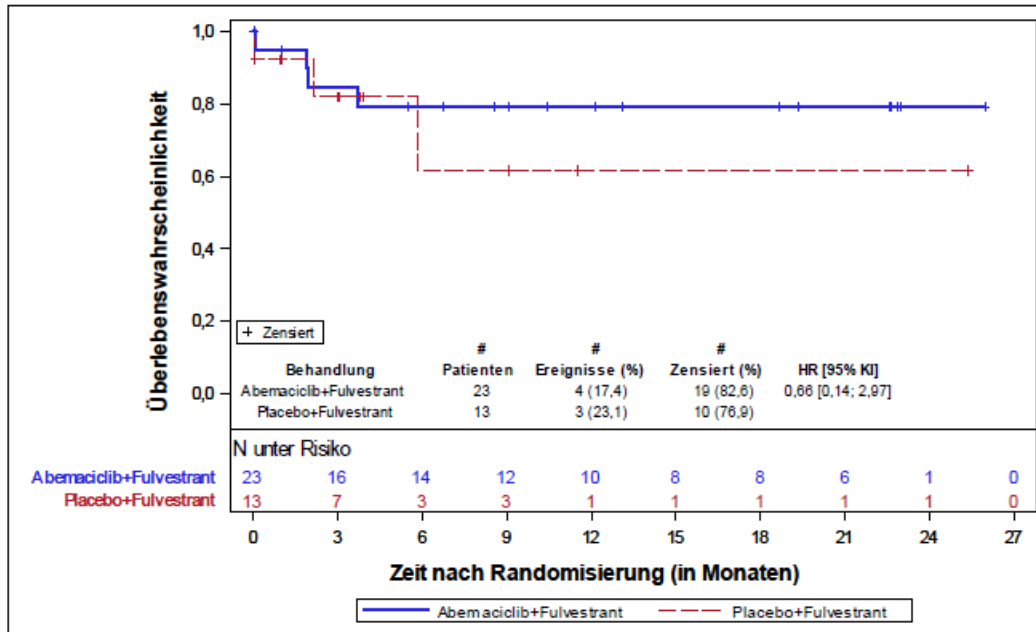


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

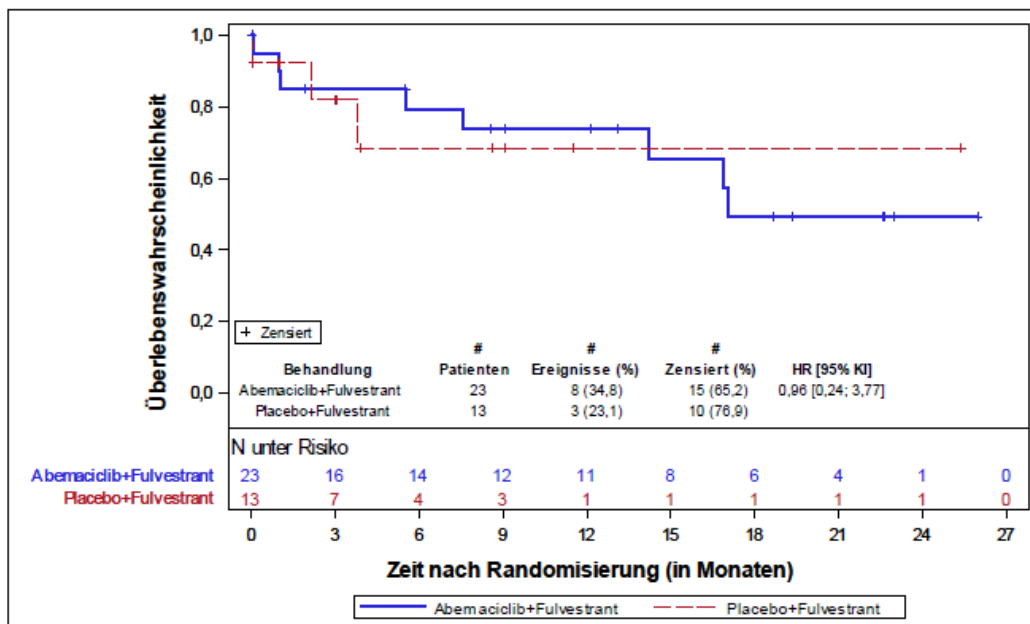


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

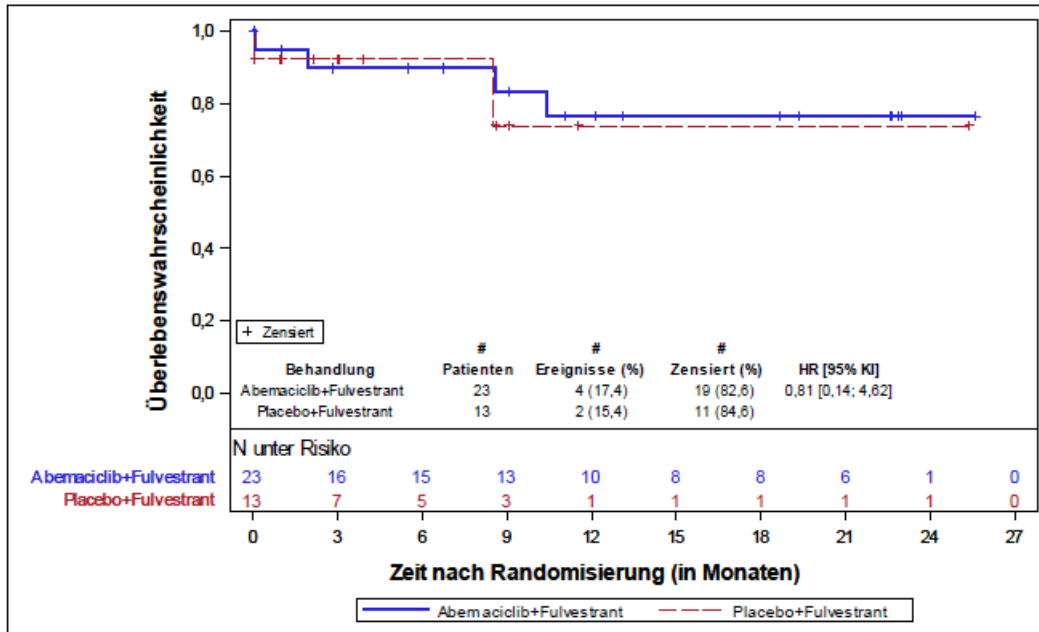


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

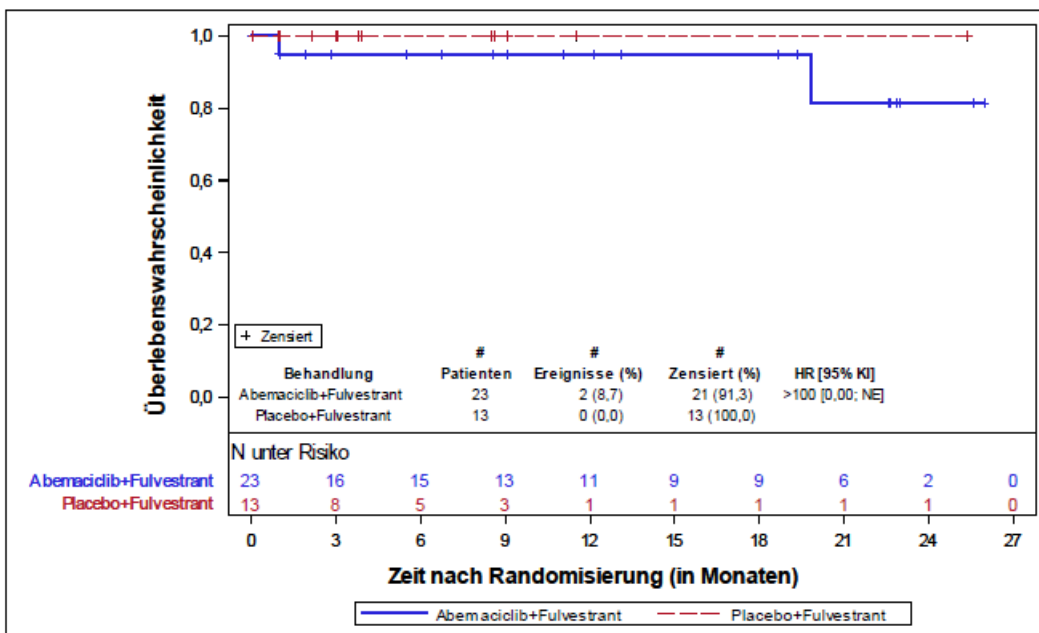


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

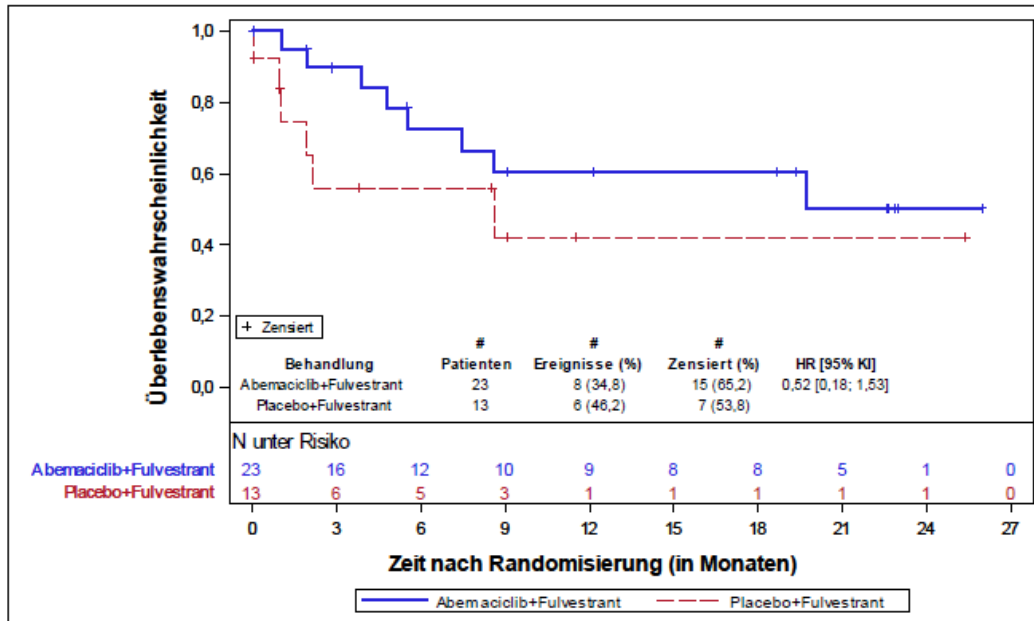


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

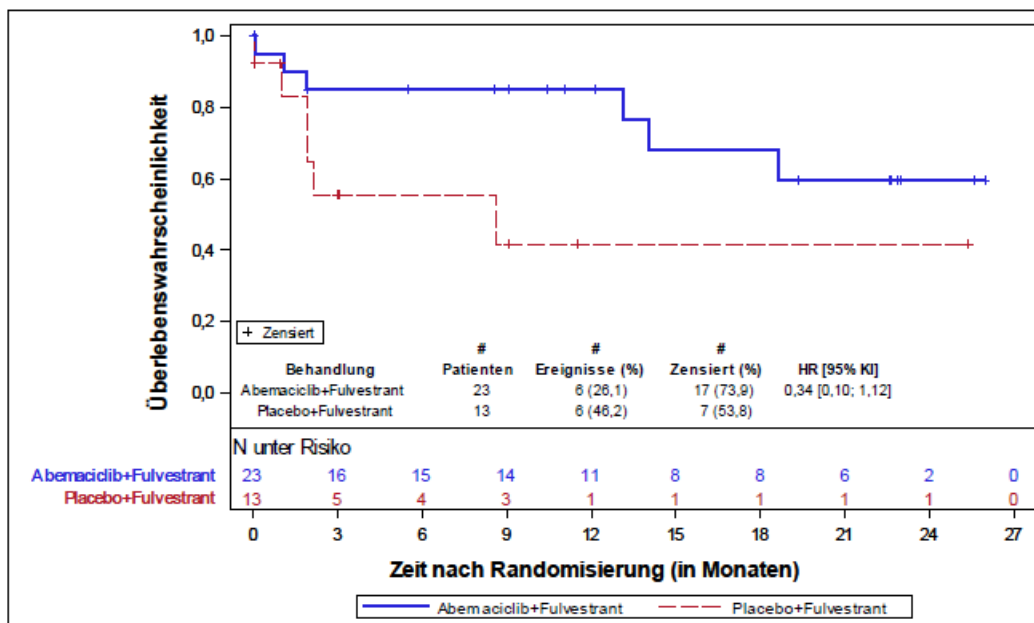


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

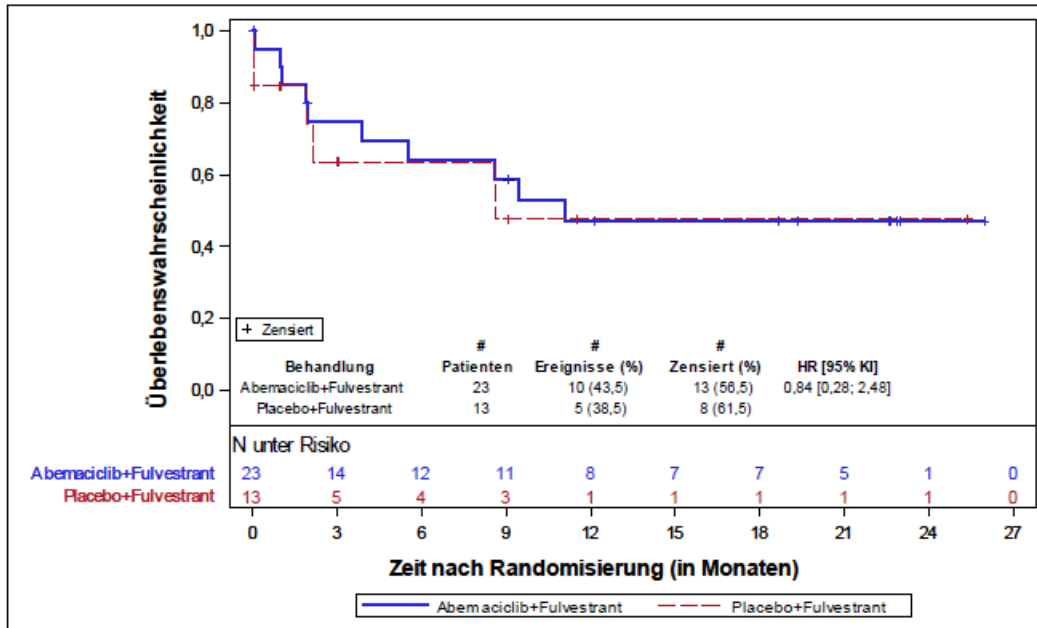


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

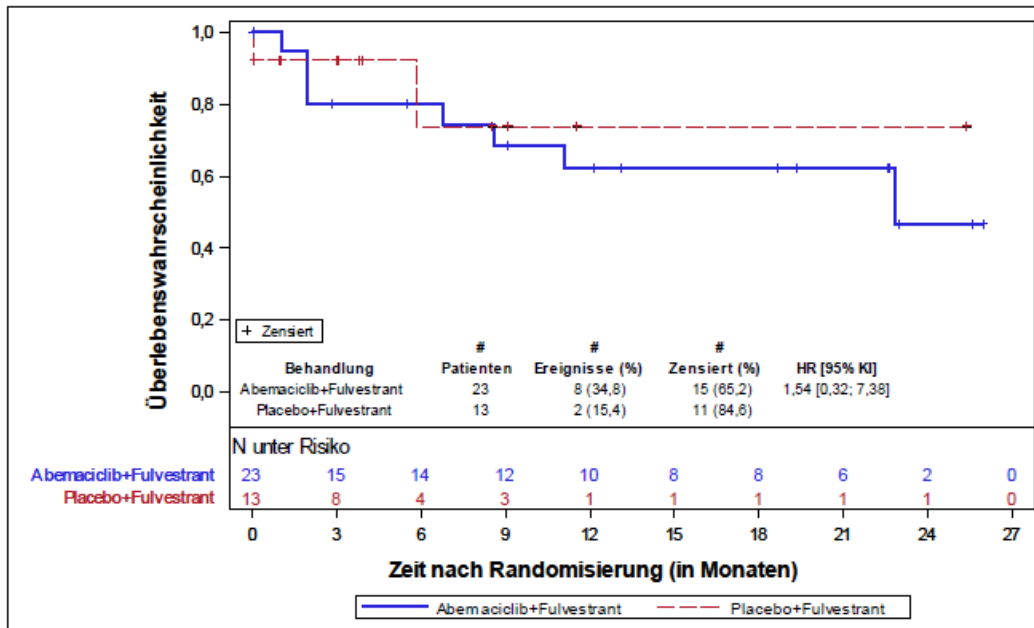


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

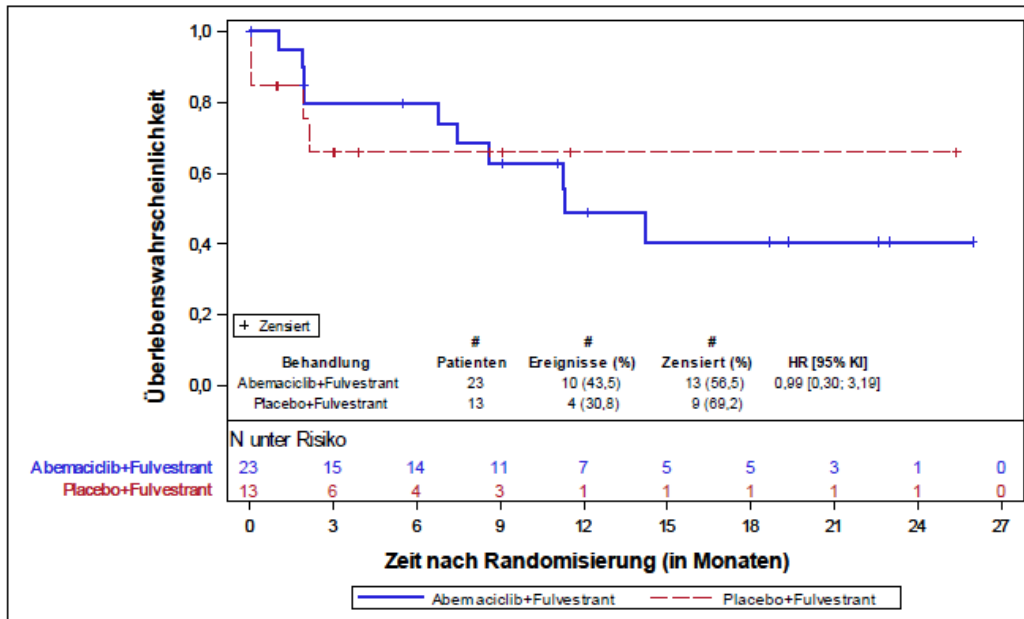


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)

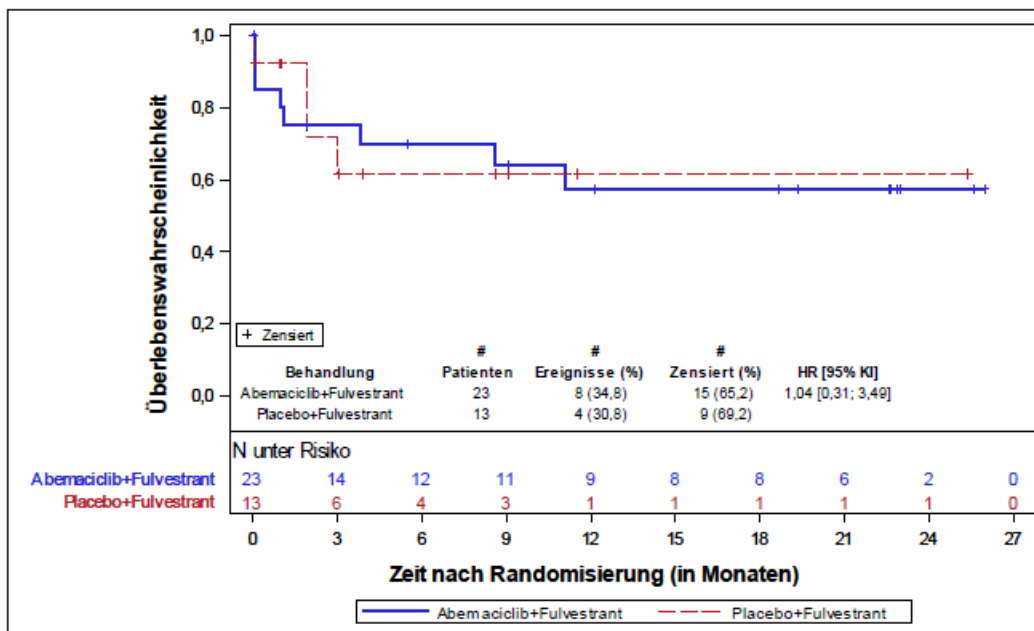


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, bestätigte Verschlechterung unter Behandlung um ≥ 10 Punkte), Fragestellung B1 (MONARCH plus)