



IQWiG-Berichte – Nr. 1394

**Abemaciclib
(Mammakarzinom; adjuvante
Therapie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A22-51
Version: 1.1
Stand: 21.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abemaciclib (Mammakarzinom; adjuvante Therapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.04.2022

Interne Auftragsnummer

A22-51

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Volker Heilmann, Praxis Günzburg / Klinik Günzburg, Günzburg

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kai Lucaßen
- Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Anke Schulz
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Abemaciclib, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung, NCT03155997

Keywords

Abemaciclib, Breast Neoplasms, Benefit Assessment, NCT03155997

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	13
2.3.1 Eingeschlossene Studien	14
2.4 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen	15
2.4.1 Studiencharakteristika	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	27
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	27
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	30
2.4.2.3 Ergebnisse	31
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	36
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	37
2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	40
2.5 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen	42
2.5.1 Studiencharakteristika	42
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	47
2.5.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	47
2.5.2.2 Verzerrungspotenzial	49
2.5.2.3 Ergebnisse	50
2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	55
2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	56
2.5.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	56
2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	61

2.6 Fragestellung 3: Männer	62
2.6.1 Studiencharakteristika	62
2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	68
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	69
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	70
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	70
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	70
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	70
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	70
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	77
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	77
3.2.1 Behandlungsdauer	77
3.2.2 Verbrauch	78
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	79
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	79
3.2.6 Versorgungsanteile	80
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	81
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	81
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	81
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	82
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	83
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	86
5 Literatur	90
Anhang A Suchstrategien	93
Anhang B Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen)	94
B.1 Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	94
B.1.1 Mortalität	94
B.1.2 Morbidität	95
B.1.3 Ergebnisse zu Nebenwirkungen	95
B.1.4 Folgetherapien	102

Anhang C Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen)	103
C.1 Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	103
C.1.1 Mortalität	103
C.1.2 Morbidität	103
C.1.3 Ergebnisse zu Nebenwirkungen	104
Anhang D Fragestellung 3 (Männer)	112
D.1 Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)	112
D.1.1 Mortalität	112
D.1.2 Morbidität	112
D.1.3 Ergebnisse zu Nebenwirkungen	113
Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib	3
Tabelle 3: Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie	14
Tabelle 6: Datenlage der Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib	14
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie.....	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie	18
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie	20
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	22
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)..	25
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	26
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	28
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	31
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	32
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	38
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	41
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	43

Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	46
Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	47
Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	48
Tabelle 22: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	49
Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	50
Tabelle 24: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	55
Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	57
Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	61
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer)...	63
Tabelle 28: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer)	66
Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer)	67
Tabelle 30: Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	69
Tabelle 31: Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	81
Tabelle 32: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	82
Tabelle 33: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	83
Tabelle 34: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	96
Tabelle 35: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	100

Tabelle 36: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen).....	101
Tabelle 37: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Studie MONARCH-E).....	102
Tabelle 38: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	105
Tabelle 39: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)	110
Tabelle 40: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen).....	111
Tabelle 41: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer).....	114
Tabelle 42: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer).....	118
Tabelle 43: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer)	119

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 1.....	94
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Fragestellung 1 .	95
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 2.....	103
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Fragestellung 2	103
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 3.....	112
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Rezidive, Fragestellung 3	112

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALN	axillärer Lymphknoten
CDK	cyclinabhängige Kinase
CMQ	Customized MedDRA Query
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EPAR	European public Assessment Report
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast
FACT-ES	Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon (Gonadotropin freisetzendes Hormon)
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2)
HR	Hormonrezeptor
IDFS	invasiv-krankheitsfreies Überleben
ILD	interstitielle Lungenerkrankung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
pALN	positive axilläre Lymphknoten
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
VAS	visuelle Analogskala
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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 29.04.2022 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 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 2.7	<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 und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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 [1]
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 [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 21.10.2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 28.07.2022. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Tabelle 7 wurden die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 korrigiert.

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 29.04.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von Geschlecht und Menopausenstatus der Patientinnen und Patienten verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen 1 bis 3.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko		
1	prämenopausale Frauen	▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)
2	postmenopausale Frauen	▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen
3	Männer	▪ Tamoxifen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie wird die Studie MONARCH-E herangezogen.

Die Studie MONARCH-E ist eine offene RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem, definitiv reseziertem Brustkrebs im frühen Stadium ohne Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko.

Relevant für die Nutzenbewertung ist Kohorte 1 der Studie MONARCH-E. Insgesamt wurden 5120 Patientinnen und Patienten in die Kohorte 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach vorangegangener Behandlung (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie), menopausalem Status (prämenopausal vs. postmenopausal), Region (Nordamerika und Europa vs. Asien vs. andere). Die Anwendung von Abemaciclib im Interventionsarm entspricht der Fachinformation. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (Rezidive). Relevante sekundäre Endpunkte sind, Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Bei der MONARCH-E-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (27.09.2019): geplante Interimsanalyse nach 195 invasiv-krankheitsfreien Überlebensereignissen (IDFS-Ereignisse)
- 2. Datenschnitt (16.03.2020): geplante Interimsanalyse nach 293 IDFS-Ereignissen
- 3. Datenschnitt (08.07.2020): geplante finale IDFS-Analyse nach 390 IDFS-Ereignissen
- 4. Datenschnitt (01.04.2021): post hoc von den Zulassungsbehörden geforderte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben

Die Studie ist noch laufend. Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Auswertung zum 4. Datenschnitt (01.04.2021) heran. Nach Angabe des pU handelt es sich dabei um eine von den Zulassungsbehörden geforderte Post-hoc-Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben sind 2 und 3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse geplant, die finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 650 Ereignissen oder 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt.

Relevante Population für die Fragestellungen der Nutzenbewertung

Der pU legt für die Fragestellungen 1 bis 3 jeweils Auswertungen relevanter Teilpopulationen vor, in denen den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine endokrine Therapie entsprechend der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie verabreicht wurde.

Aussagesicherheit des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts für den Endpunkt Rezidive

Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ca. 28 Monate. Der Effekt von Abemaciclib auf den Endpunkt Rezidive kann nach dieser relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht sicher eingeschätzt werden. Daher können auf Basis des vorliegenden Datenschnitts für den Endpunkt Rezidive lediglich Anhaltspunkte, bspw. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

Für die Bewertung der Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH-E Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist für die Bewertung der Fragestellung 1 nur die Teilpopulation derjenigen prämenopausalen Frauen relevant, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden. Der pU legt Auswertungen zu 1088 Patientinnen vor, wobei 553 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 535 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt. Dies ist darin begründet, dass nach Angaben des pU ein bedeutsamer Anteil der Patientinnen im Studienverlauf auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden bzw. nicht zugelassene endokrine Therapie wechselten (N= 181; 14,3 %) und diese nicht in die vom pU vorgelegten Analysen eingehen. Für die nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UE-Endpunkte sowie Abbruch wegen UEs ergibt sich ein weiterer Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign und die subjektive Endpunkterhebung.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Bei der Einschätzung der Ergebnissicherheit ist die zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts kurze mediane Beobachtungszeit von ca. 28 Monaten zu berücksichtigen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Symptomatik, erhoben anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, 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 in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms (FACT-ES)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und des FACT-ES, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

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

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Aufgrund konsistenter Effekte aus Zusatzanalysen ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und hepatische Ereignisse (schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und hepatische Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Aufgrund konsistenter Effekte aus Zusatzanalysen ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die spezifischen UEs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

Für die Bewertung der Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH-E Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist für die Bewertung der Fragestellung 2 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden. Der pU legt Auswertungen zu 2548 Patientinnen vor, wobei 1284 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 1264 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) als niedrig eingestuft. Die von der Fragestellung 1 abweichende Beurteilung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ergibt sich dadurch, dass nach Angaben des pU ein deutlich geringerer Anteil (7,3 %) der postmenopausalen Frauen im Verlauf der Studie auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden bzw. nicht zugelassene endokrine Therapie wechselten und daher nicht in die Analysen des pU eingehen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und spezifische UEs (ausgenommen spezifische SUEs und schwere UEs) werden wegen des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Bei der Einschätzung der Ergebnissicherheit ist die zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts kurze mediane Beobachtungszeit von ca. 28 Monaten zu berücksichtigen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, 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 in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und FACT-ES

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und des FACT-ES, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Fatigue (schwere UEs), Hypokaliämie (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), und hepatische Ereignisse (schwere UEs), interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis (SUE)

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Fatigue (schwere UEs), Hypokaliämie (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), hepatische Ereignisse (schwere UEs) und ILD / Pneumonitis zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Venöse Thromboembolie (schwere UEs)

Für den Endpunkt venöse Thromboembolie (schwere UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Es zeigt sich nur bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für den Endpunkt venöse Thromboembolie (schwere UEs) bei Patientinnen ≥ 65 ein Hinweis auf einen höheren

Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Arthralgie (UEs)

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Alopezie (UEs), Schwindelgefühl (UEs), Augenerkrankungen (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für die spezifischen Endpunkte Alopezie (UEs), Schwindelgefühl (UEs), Augenerkrankungen (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Fragestellung 3: Männer

Für männliche Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im Frühstadium mit einem hohen Rezidivrisiko betrachtet der pU 19 Patienten, wobei 10 Patienten mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 9 Patienten allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Er legt dazu ausschließlich deskriptive Daten pro Behandlungsarm vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit 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 endokriner Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen)

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Dabei ergeben sich insbesondere sowohl für die Gesamtrate der schweren UEs und SUEs wie auch für spezifische schwere UEs Hinweise auf

einen höheren Schaden von Abemaciclib, teilweise mit erheblichem Ausmaß. Hinzu kommen weitere Nachteile wie ein höherer Schaden beträchtlichen Ausmaßes bei spezifischen UEs und Abbruch wegen UEs.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Abemaciclib in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die Beobachtungszeit in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts nur 28 Monate betrug. Darüber hinaus können keine Aussagen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemacht werden, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

Insgesamt stellen die negativen Effekte den positiven Effekt jedoch nicht völlig infrage. Es ergibt sich für prämenopausale Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie allein.

Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen)

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Als positive Effekte ergeben sich 1 Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei schwerwiegenden / schweren Symptomen für den Endpunkt Rezidive sowie 1 Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für 1 spezifisches UE.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Dabei ergeben sich insbesondere für die Gesamtraten der schwerwiegenden und der schweren UEs sowie für spezifische schwere UEs Hinweise auf einen höheren Schaden von Abemaciclib, teilweise mit erheblichem Ausmaß.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Abemaciclib in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die Beobachtungszeit in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts nur 28 Monate betrug. Darüber hinaus können keine Aussagen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemacht werden, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven infrage. Für postmenopausale Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 3 (Männer)

Für männliche Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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

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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	postmenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Anastrozol oder ▪ Exemestan ▪ in Sequenz nach Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
3	Männer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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 einer endokrinen Therapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko.

Der G-BA hat in Abhängigkeit von Geschlecht und Menopausenstatus der Patientinnen und Patienten verschiedene Therapiesituationen unterschieden und für diese jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen 1 bis 3.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko		
1	prämenopausale Frauen	▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion)
2	postmenopausale Frauen	▪ ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Anastrozol oder Exemestan in Sequenz nach Tamoxifen
3	Männer	▪ Tamoxifen
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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 28.02.2022)
- bibliografische Recherche zu Abemaciclib (letzte Suche am 28.02.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Abemaciclib (letzte Suche am 28.02.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Abemaciclib (letzte Suche am 01.03.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Abemaciclib (letzte Suche am 12.05.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
I3Y-MC-JPCF (MONARCH-E ^d)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6-9]

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

Tabelle 6 zeigt die Datenlage, die sich basierend auf der relevanten Studie MONARCH-E für die Fragestellungen der Nutzenbewertung ergibt.

Tabelle 6: Datenlage der Fragestellungen der Nutzenbewertung von Abemaciclib

Fragestellung	Indikation	Vorgelegte Daten des pU	Abschnitt in der Nutzenbewertung
Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen	Teilpopulation der Studie MONARCH-E	Bewertung in Abschnitt 2.4
2	postmenopausale Frauen	Teilpopulation der Studie MONARCH-E	Bewertung in Abschnitt 2.5
3	Männer	Teilpopulation der Studie MONARCH-E	Bewertung in Abschnitt 2.6

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

Für die Nutzenbewertung von Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie wird die Studie MONARCH-E herangezogen, in der die Kombination Abemaciclib + endokrine Therapie mit einer endokrinen Therapie verglichen wird. Aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA werden aus der Studie MONARCH-E jeweils Teilpopulationen für die Fragestellungen 1, 2 und 3 als relevant für die Nutzenbewertung erachtet und eingeschlossen. Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

2.4 Fragestellung 1: prämenopausale Frauen

2.4.1 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
MONARCH-E	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit nodal- positivem, frühem, HR- positivem, HER2- negativem, definitiv reseziertem Brustkrebs ▪ ohne Evidenz von Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko	Kohorte 1 ^b : Abemaciclib + endokrine Therapie (N = 2555) endokrine Therapie (N = 2565) Kohorte 2 ^c : Abemaciclib + endokrine Therapie (N = 253) endokrine Therapie (N = 264) vom pU vorgelegte Teil- populationen aus Kohorte 1 ^d : ▪ prämenopausale Frauen (1) ▫ Abemaciclib + endokrine Therapie (n = 553) ▫ endokrine Therapie (n = 535) ▪ postmenopausale Frauen (2) ▫ Abemaciclib + endokrine Therapie (n = 1283) ▫ endokrine Therapie (n = 1265) ▪ Männer (3) ▫ Abemaciclib + endokrine Therapie (n = 10) ▫ endokrine Therapie (n = 9)	Screening: Kohorte 1: 1–3 Monate Behandlung ▪ Abemaciclib: 2 Jahre oder bis Krankheits- progression, Schwangerschaft, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, der Patientin / des Patienten oder des Sponsors oder Studienende. ▪ endokrine Therapie: ≥ 5 Jahre Beobachtung ^e : maximal 10 Jahre oder bis Studienende, je nachdem was eher eintritt	611 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Hong Kong, Indien, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexico, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Puerto Rico, Rumänien, Russland, Saudi-Arabien, Schweden, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2017–laufend Datenschnitte: ▪ 27.09.2019 (1. Interimsanalyse nach 195 IDFS-Ereignissen) ▪ 16.03.2020 (2. Interimsanalyse nach 293 IDFS-Ereignissen) ▪ 08.07.2020 (finale IDFS- Analyse nach 390 IDFS- Ereignissen) ▪ 01.04.2021 (1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben) ^f	primär: IDFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	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. hohes Rezidivrisiko definiert als entweder ≥ 4 pALN oder 1–3 pALN und mindestens 1 der folgenden Kriterien: Tumorgröße ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3</p> <p>c. Kohorte 2 (Rezidivrisiko auf Basis des Ki-67 Wertes beurteilt: Hochrisiko definiert als 1–3 pALN bei einem Ki-67-Wert des Tumorgewebes von ≥ 20 %) ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht betrachtet.</p> <p>d. Die Auswertung des pUs basiert auf der Safety-Population der Kohorte 1 abzüglich derjenigen Patientinnen und Patienten, die eine Therapie erhalten haben, die nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die jeweilige Fragestellung entspricht.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>f. Dieser Datenschnitt war von den Zulassungsbehörden gefordert und ist der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Datenschnitt.</p> <p>HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; IDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; Ki-67: Antigen Ki(Kiel)-67; n: relevante Teilpopulation, N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; pALN: positive axilliäre Lymphknoten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie

Studie	Intervention	Vergleich
MONARCH-E	Abemaciclib 150 mg oral, 2-mal täglich für 2 Jahre + endokrine Therapie nach ärztlicher Maßgabe für ≥ 5 Jahre	endokrine Therapie nach ärztlicher Maßgabe für ≥ 5 Jahre
<p>Dosisanpassungen / -unterbrechungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abemaciclib: <ul style="list-style-type: none"> ▫ beim Auftreten von Toxizitäten waren Therapieunterbrechungen bis 28 Tage und maximal 2 Dosisreduktionen (zuerst auf 100 mg und nachfolgend auf 50 mg, jeweils 2-mal täglich) erlaubt^a. Bei Therapieabbruch konnte die endokrine Therapie nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes fortgesetzt werden ▫ bei geplanten chirurgischen Eingriffen war eine Verschiebung der Gabe um bis zu 28 Tage möglich ▪ endokrine Therapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Dosisanpassungen bzw. Unterbrechung bis zu 28 Tage möglich^a ▫ bei Abbruch im Interventionsarm aus anderen Gründen als einem IDFS-Ereignis, sollte die Therapie mit Abemaciclib fortgesetzt werden ▫ eine Umstellung auf eine andere endokrine Standardtherapie ist nach dem Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes und bei Ausbleiben eines IDFS-Ereignisses während des Behandlungszeitraums der Studie erlaubt 		
<p>erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ adjuvante Strahlentherapie^b ▪ adjuvante und / oder neoadjuvante Chemotherapie^b <ul style="list-style-type: none"> ▫ vor Randomisierung bis zu 12 Wochen endokrine Therapie, falls die Patientinnen und Patienten eine endokrine Therapie als adjuvante Standardtherapie^c vor Studienbeginn erhielten <p>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CDK4 / 6-Inhibitoren ▪ endokrine Therapie zur Brustkrebsprävention (Tamoxifen oder Aromatasehemmer) oder Raloxifen ▪ exogene reproduktive Hormontherapie (z. B. orales Kontrazeptivum, Hormonersatztherapie oder Megestrolacetat) ▪ ≤ 30 Tage vor Randomisierung und während der Studie: andere Prüfpräparate jeglicher Art <p>erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ supportive Therapie, insbesondere Bisphosphonate und Denosumab 		
<p>a. Eine Pausierung > 28 Tage ist unter Abstimmung der Prüffärztin / des Prüffarztes mit dem CRP/CRS möglich. Im Falle von Toxizitäten sollte abhängig von Art (hämatologisch, nicht hämatologisch, Diarrhö, ALT erhöht, AST erhöht, ILD / Pneumonitis) und Schwere eine Anpassung der Dosierung gemäß Studienprotokoll berücksichtigt werden.</p> <p>b. Eine adjuvante Strahlen- / Chemotherapie muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein und die Patientinnen und Patienten müssen sich von den akuten Effekten der Strahlen- / Chemotherapie erholt haben (CTCAE-Grad ≤ 1; ausgenommen bei adjuvanter Chemotherapie: persistierende Alopezie oder periphere Neuropathie Grad 2). Eine Auswaschphase von ≥ 14 Tagen bei adjuvanter Strahlentherapie und ≥ 21 Tagen bei adjuvanter Chemotherapie (vorausgesetzt der Patient hat keine Radiotherapie erhalten) zwischen dem Ende der Strahlen- / Chemotherapie und der Randomisierung ist erforderlich.</p> <p>c. Gonadotropin-Releasing-Hormon Analoga für die Ovarialsuppression wird nicht als endokrine Therapie im Sinne dieses Kriteriums betrachtet. Fulvestrant als adjuvante Therapie ist nicht erlaubt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CDK: cyclinabhängige Kinase; CRP: clinical research physician; CRS: clinical research scientist; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; ILD Interstitielle Lungenerkrankung (Interstitial Lung Disease); pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie MONARCH-E ist eine offene RCT, in der Abemaciclib in Kombination mit endokriner Standardtherapie mit einer endokrinen Standardtherapie verglichen wird. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem, definitiv reseziertem Brustkrebs im frühen Stadium ohne Fernmetastasen und mit hohem Rezidivrisiko. Die MONARCH-E Studie ist in 2 Kohorten aufgeteilt. In Kohorte 1 wird ein hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten (pALN) oder 1 bis 3 pALN bei zusätzlichem Vorliegen eines Grad-3-Tumors und/oder einer Tumorgöße von ≥ 5 cm (entsprechend Stadium IIA bis IIIC zum Zeitpunkt der Diagnose). Diese Definition eines hohen Rezidivrisikos wird für die Nutzenbewertung als adäquat eingeschätzt [10].

Bei den in Kohorte 2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurde ein hohes Rezidivrisiko primär auf Basis des Proliferationsmarkers Ki-67 eingeschätzt. Kohorte 2 ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Zulassung ausschließlich auf Basis der Ergebnisse für Kohorte 1 erteilt wurde und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet [11].

Insgesamt wurden 5120 Patientinnen und Patienten in die Kohorte 1 eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach vorangegangener Behandlung (neoadjuvante Chemotherapie vs. adjuvante Chemotherapie vs. keine Chemotherapie), menopausalem Status (prämenopausal vs. postmenopausal), Region (Nordamerika und Europa vs. Asien vs. andere). Die Anwendung von Abemaciclib im Interventionsarm entspricht der Fachinformation [11]. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine adjuvante endokrine Standardtherapie nach ärztlicher Maßgabe. Der pU gibt an, dass diese nicht in allen Fällen der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA entspricht. Daher legt er für die 3 Fragestellungen jeweils Auswertungen relevanter Teilpopulationen vor, in denen den Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen eine endokrine Therapie entsprechend der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie verabreicht wurde. Allerdings legt der pU für die Teilpopulationen der einzelnen Fragestellungen keine Informationen über die im Studienverlauf verabreichten endokrinen Therapien vor. Angaben zu den verabreichten endokrinen Therapien liegen im Dossier des pU nur auf Basis der gesamten Studienpopulation vor. Aus diesen geht hervor, dass in der Studie alle von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten endokrinen Therapien eingesetzt wurden.

Primärer Endpunkt der Studie ist das invasiv-krankheitsfreie Überleben (im Weiteren als Rezidive bezeichnet). Relevante sekundäre Endpunkte sind, Gesamtüberleben, Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität, und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Bei der MONARCH-E-Studie handelt es sich um eine noch laufende Studie. Bisher liegen 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (27.09.2019): geplante Interimsanalyse nach invasiv-krankheitsfreien Überlebensereignissen (IDFS-Ereignisse)
- 2. Datenschnitt (16.03.2020): geplante Interimsanalyse nach 293 IDFS-Ereignissen
- 3. Datenschnitt (08.07.2020): geplante finale IDFS-Analyse nach 390 IDFS-Ereignissen
- 4. Datenschnitt (01.04.2021): post hoc von den Zulassungsbehörden geforderte Interimsanalyse zum Gesamtüberleben

Die Studie ist noch laufend. Für die Nutzenbewertung zieht der pU die Auswertung zum 4. Datenschnitt (01.04.2021) heran. Nach Angabe des pU handelt es sich dabei um eine von den Zulassungsbehörden geforderte Post-hoc-Interimsanalyse zum Gesamtüberleben. Weitere Interimsanalysen zum Gesamtüberleben sind 2 Jahre und 3 Jahre nach finaler IDFS-Analyse geplant, die finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 650 Ereignissen oder 10 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten, je nachdem, was zuerst eintritt.

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
MONARCH-E	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, maximal 10 Jahre oder Studienende
Morbidität	
Rezidive ^a	bis 10 Jahre oder Studienende
Symptomatik (FACIT-Fatigue)	bis 12 Monate nach Behandlungsende ^b
Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)	bis 12 Monate nach Behandlungsende ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
FACT-B, FACT-ES	bis 12 Monate nach Behandlungsende ^b
Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Behandlungsende ^b
a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Rezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, Sekundäres Primärkarzinom sowie Tod ohne Rezidiv b. Behandlungsende jeglicher Studienmedikation FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Lediglich die Endpunkte Gesamtüberleben und Rezidive werden in der Studie bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage bzw. 12 Monate) erhoben wurden. Für diese Endpunkte liegen daher, in Abhängigkeit vom Studienverlauf, nur Daten für einen verkürzten Beobachtungszeitraum vor. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Für die Bewertung der Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH-E Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist für die Bewertung der Fragestellung 1 nur die Teilpopulation derjenigen prämenopausalen Frauen relevant, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.2). Dies sind insgesamt 1269 Patientinnen, wobei 630 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 639 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese Population umfasst jedoch Patientinnen, die im Verlauf der Studie auf eine endokrine Therapie wechselten, die nach Angabe des pU nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht oder nicht durch eine entsprechende Zulassung abgedeckt ist. Der pU zieht für die Nutzenbewertung Ergebnisse ausschließlich derjenigen Patientinnen heran, die während der gesamten Studiendauer eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende endokrine Therapie erhielten. Dies sind 1088 Patientinnen, wobei 553 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 535 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie (Fragestellung 1).

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N^a =553	Endokrine Therapie N^a = 535
MONARCH-E		
Geschlecht [w / m], %	100/0	100/0
Alter [Jahre], MW (SD)	44 (6)	43 (6)
Median (Min–Max)	44 (23–57)	44 (24–59)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	199 (36,0)	180 (33,6)
Weiß/kaukasisch	323 (58,4)	324 (60,6)
andere ^b	31 (5,6)	31 (5,8)
Region, n (%)		
Nordamerika/Europa	252 (45,6)	233 (43,6)
Asien	168 (30,4)	166 (31,0)
andere	133 (24,1)	136 (25,4)
ECOG-PS, n (%)		
0	496 (89,7)	480 (89,7)
1	57 (10,3)	55 (10,3)
≥ 2	0 (0)	0 (0)
Primäre radiologisch bestimmte Tumorgröße vor der systemischen Therapie, n (%)	531	519
< 20 mm	137 (24,8)	125 (23,4)
≥ 20 bis < 50 mm	268 (48,5)	271 (50,7)
≥ 50 mm	126 (22,8)	123 (23,0)
Fehlend	22 (4,0)	16 (3,0)
Primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße nach der definitiven Chirurgie, n (%)	541	530
< 20 mm	141 (25,5)	140 (26,2)
≥ 20 bis < 50 mm	255 (46,1)	249 (46,5)
≥ 50 mm	145 (26,2)	141 (26,4)
Fehlend	12 (2,2)	5 (0,9)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)		
0	4 (0,7)	0 (0,0)
1–3	199 (36,0)	214 (40,0)
4–9	242 (43,8)	231 (43,2)
≥ 10	108 (19,5)	90 (16,8)
Histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)		
G1 – günstig	47 (8,5)	41 (7,7)
G2 – moderat günstig	244 (44,1)	234 (43,7)
G3 – ungünstig	233 (42,1)	226 (42,2)
Gx- kann nicht bewertet werden	29 (5,2)	33 (6,2)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N^a =553	Endokrine Therapie N^a = 535
Fehlend	0 (0)	1 (0,2)
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium IA	0 (0)	0 (0)
Stadium IIA	59 (10,7)	62 (11,6)
Stadium IIB	53 (9,6)	69 (12,9)
Stadium IIIA	236 (42,7)	214 (40,0)
Stadium IIIB	18 (3,3)	15 (2,8)
Stadium IIIC	186 (33,6)	174 (32,5)
Fehlend	1 (0,2)	1 (0,2)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)		
Positiv	548 (99,1)	533 (99,6)
Negativ	4 (0,7)	2 (0,4)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)
Fehlend	1 (0,2)	0 (0)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)		
Positiv	477 (86,3)	471 (88,0)
Negativ	49 (8,9)	44 (8,2)
Unbekannt	4 (0,7)	8 (1,5)
Fehlend	23 (4,2)	12 (2,2)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
Positiv	0 (0)	0 (0)
Negativ	553 (100)	535 (100)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Vorherige Chemotherapie, n (%)		
Adjuvante Chemotherapie	327 (59,1)	312 (58,3)
Neoadjuvante Chemotherapie	217 (39,2)	219 (40,9)
Keine Chemotherapie	9 (1,6)	4 (0,7)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)		
Aromatase-Inhibitor	0 (0)	0 (0)
Tamoxifen	553 (100)	535 (100)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N^a =553	Endokrine Therapie N^a = 535
<p>a. Anzahl an Patientinnen, die in der gesamten Studiendauer eine zVT-konforme endokrine Therapie erhielten. Werte, die auf anderen Patientinnenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Andere enthält amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas, Afro-amerikanisch, Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln, Multiple und fehlende Angaben</p> <p>c. Angaben zu Therapieabbrüchen liegen lediglich für UEs vor.</p> <p>d. Angaben zu Studienabbrüchen des Interventions- bzw. des Vergleichsarms sind nur auf Studienebene verfügbar. Von den randomisierten Patientinnen und Patienten haben im Interventionsarm 18,0 % und im Vergleichsarm 17,5 % die Studie vorzeitig abgebrochen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in der gesamten Studiendauer eine zVT-konforme endokrine Therapie erhielten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die vom pU ausgewertete Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen der MONARCH-E Studie war zu Studieneintritt im Median 44 Jahre alt. Ca. 60 % der Patientinnen waren kaukasischer Abstammung. Einen ECOG-PS von 0 wiesen 90 % der Patientinnen auf. Bei etwa 3 Viertel der Patientinnen wurde bei der Erstdiagnose Tumorstadium III (A–C) festgestellt. Knapp 60 % der Patientinnen waren mit einer adjuvanten und ca. 40 % mit einer neoadjuvanten Chemotherapie vorbehandelt.

Mediane Behandlungsdauer

Tabelle 11 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in der Studie MONARCH-E.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 553	Endokrine Therapie N = 535
MONARCH-E		
Behandlungsdauer mit Abemaciclib [Monate]		
Median [Q1; Q3]	23,7 [22,3; 23,7]	-
Behandlungsdauer mit endokriner Therapie [Monate]		
Median [Q1; Q3]	23,7 [23,0; 23,8]	23,7 [22,8; 23,7]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	28,0 [24,5; 33,0]	27,6 [24,5; 33,2]
Morbidity (Rezidive)		
Median [Q1; Q3]	27,9 [24,5; 32,6]	27,8 [24,6; 33,3]
Morbidity (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	24,8 [23,2; 30,6]	24,7 [21,0; 30,6]
Morbidity (FACIT-Fatigue)		
Median [Q1; Q3]	24,7 [23,1; 30,6]	24,7 [21,4; 30,6]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)		
Median [Q1; Q3]	24,8 [23,3; 30,6]	24,8 [21,4; 30,6]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)		
Median [Q1; Q3]	24,8 [23,5; 30,6]	24,8 [21,4; 30,6]
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	24,7 [23,5; 24,8]	24,7 [23,1; 24,7]
a. Der pU macht keine Angabe zur Methodik der Bestimmung der Beobachtungsdauern in der Teilpopulation. FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala		

In der vom pU vorgelegten Auswertung der Studie MONARCH-E waren sowohl die mediane Behandlungsdauer als auch die mediane Beobachtungsdauer für alle Endpunkte in beiden Behandlungsarmen etwa gleich lang.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 72 % der Patientinnen der gesamten Studienpopulation des Interventionsarmes die 2-jährige Behandlung mit Abemaciclib abgeschlossen hatten.

Angaben zu Folgetherapien nach Abschluss der 2-jährigen Studientherapiephase für die Teilpopulation der prämenopausalen Frauen legt der pU in seinem Dossier nicht vor. Eine Übersicht der Folgetherapien der gesamten MONARCH-E-Studienpopulation ist in Anhang B.1.4 (Tabelle 37) dargestellt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene)

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

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
MONARCH-E	ja	ja	nein	nein	ja	nein ^a	hoch
a. Bedeutsamer Anteil (14,3 %) der relevanten Teilpopulation wurde in den Analysen nicht eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat.							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Teilpopulation der prämenopausalen Frauen in der Studie MONARCH-E wird als hoch eingestuft, da ein bedeutsamer Anteil der Patientinnen im Studienverlauf auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden bzw. nicht zugelassene endokrine Therapie wechselten (N = 181; 14,3 %) und diese nicht in die vom pU vorgelegten Analysen eingehen. Dabei macht der pU weder konkrete Angaben zu den in den jeweiligen Teilpopulationen eingesetzten endokrinen Therapien noch zu den Gründen für einen Wechsel dieser Therapie.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studie MONARCH-E auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Die Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wiesen hinsichtlich des Alters, des ECOG-PS, der Tumorcharakteristika und der Vortherapien keine wesentlichen Abweichungen zu der Population der Brustkrebspatientinnen und Brustkrebspatienten im frühen Stadium im aktuellen deutschen Versorgungskontext auf.

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
 - Rezidive
 - Symptomatik erhoben anhand des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue)
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast (FACT-B) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms (FACT-ES)
- 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) (schwere UEs [CTCAE ≥ 3])
 - Diarrhö PT (schwere UEs [CTCAE ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Endpunkte												
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (FACIT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d	
MONARCH-E	ja	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) und Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Abbruch mindestens eines der eingesetzten Medikamente</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs, umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht).</p> <p>e. keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Erläuterung siehe nachfolgender Fließtext, Abschnitt 2.4.2.1)</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>													

Rezidive

Der Endpunkt Rezidive ist ein kombinierter Endpunkt und umfasst die Komponenten lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) und Tod jeglicher Ursache ohne vorangegangenes Rezidiv. Für den Endpunkt Rezidive werden die Ergebnisse der Operationalisierungen als Anteil der Patientinnen mit Rezidiv (im Folgenden als Rezidivrate bezeichnet) und als krankheitsfreies Überleben dargestellt.

Aussagesicherheit des für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitts für den Endpunkt Rezidive

Bei den im vorliegenden Krankheitsstadium betrachteten Patientinnen und Patienten handelt es sich um eine Patientengruppe, die mit einem kurativen Therapieansatz behandelt wurde. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet in dieser Situation, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung

herangezogenen Datenschnitts vom 01.04.2021 betrug die mediane Beobachtungsdauer in der Studie erst ca. 28 Monate und ermöglicht daher keine sicheren Aussagen über das Auftreten von Rezidiven nach dem Ende der maximal 24-monatigen Behandlung mit Abemaciclib. Rezidive können in der vorliegenden Indikation auch noch viele Jahre nach der initialen Therapie auftreten [12]. Dies wird auch vom pU in seinem Dossier beschrieben. Daher kann der Effekt von Abemaciclib auf den Endpunkt Rezidive nach dieser relativ kurzen Beobachtungsdauer noch nicht sicher eingeschätzt werden. Diese Unsicherheit wird auch im European public Assessment Report (EPAR) adressiert. Daher können auf Basis des vorliegenden Datenschnitts für den Endpunkt Rezidive lediglich Anhaltspunkte, bspw. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Darüber hinaus liefern in der vorliegenden Datensituation die Rezidivraten aufgrund der kurzen Beobachtungszeit verlässlichere Informationen als das krankheitsfreie Überleben und werden daher für die Ausmaßbestimmung, beispielsweise eines Zusatznutzens, herangezogen.

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

Der pU legt für die Endpunkte zur Symptomatik (FACIT-Fatigue), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-B, FACT-ES) Analysen mittels gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) zu Verlauf und Veränderung zum Ausgangszustand vor. Dabei macht der pU in Modul 4 seines Dossiers keine Angaben zur Gesamtzahl der Patientinnen, die in die MMRM-Analysen eingehen. Es werden in 3 anderen Darstellungen unterschiedliche Anzahlen von Patientinnen angegeben, die dort zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten eingingen: In den deskriptiven Tabellen zu Rücklaufquoten, in den grafischen Verlaufskurven sowie bei den tabellierten Veränderungen zum Ausgangszustand finden sich jeweils voneinander abweichende Angaben. Verwendet man letztere als Grundlage für eine Schätzung, ergeben sich relevante Anteile an Patientinnen, die nicht in die Auswertung eingehen, für den FACIT-Fatigue beispielsweise ein Anteil von etwa 20 %.

Eine verlässliche Interpretation der Effektschätzungen des MMRM-Modells wird durch 2 weitere Aspekte verhindert: Zum einen ordnet der pU Werte, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab Randomisierung erhoben wurden, einem konstruierten Zeitpunkt zu. Dies geschieht für 3 konstruierte Zeitpunkte, die der pU 30-Tage-, 6-Monats- und 12-Monats-Follow-up nennt. Der tatsächliche Beobachtungszeitpunkt ergibt sich dabei pro Patientin durch den individuellen Zeitpunkt des Behandlungsendes zzgl. der jeweiligen Follow-up-Zeit (von 30 Tagen, 6 Monaten und 12 Monaten) und nicht durch den zeitlichen Abstand zu Studienbeginn, sodass hier keine für alle Patientinnen einheitlichen Auswertungszeitpunkte ab Studienbeginn vorliegen. Diese relativ zum Behandlungsende festgelegten konstruierten Zeitpunkte können sich sowohl innerhalb eines Behandlungsarms wie auch zwischen den Behandlungsarmen unterscheiden, die erforderliche Gleichheit der Auswertungszeitpunkte zwischen den Armen ist damit nicht mehr gegeben.

Es lässt sich in diesem Zusammenhang nicht abschätzen, ob trotz der konstruierten Auswertungszeitpunkte in der vorliegenden Datensituation mit vergleichbaren medianen Behandlungs- und Beobachtungsdauern eine Interpretation möglich wäre. Hierzu wären Angaben erforderlich, wie viele Patientinnen von dem Problem der konstruierten Zeitpunkte betroffen sind bzw. aus welchen Gründen. Angaben zu Gründen und Zeitpunkten von Therapieabbrüchen liegen im Dossier nicht vor. Dabei sind insbesondere Therapieabbrüche relevant, die dazu führen, dass die reguläre Endpunkterhebung für die Patientin oder den Patienten beendet wird und die Nachbeobachtungsphase beginnt.

Es bleibt außerdem unklar, ob der vom pU dargestellte Effekt sich auf den gesamten Zeitraum bezieht oder nur den Kontrast zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellt.

Hinzu kommt, dass es sich bei den patientenberichteten Endpunkten um subjektiv beeinflusste Endpunkte handelt, deren Ergebnisse aufgrund der fehlenden Verblindung in der Studie MONARCH-E potenziell hoch verzerrt sind.

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität können in Anbetracht der Gesamtschau der oben genannten Punkte nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Der pU legt keine Responderanalysen für die patientenberichteten Endpunkte vor.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in der vorliegenden Auswertung der Studie MONARCH-E in der Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen).

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (FACT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)	SUEs	Schwere UE _s ^b	Abbruch wegen UE _s ^c	Neutropenie (PT - schwere UE _s ^b)	Diarrhö (PT, schwere UE _s ^b)	Weitere spezifische UE _s ^d	
MONARCH-E	H ^e	H ^e	H ^e	.. ^f	.. ^f	.. ^f	.. ^f	H ^e	H ^e	H ^{e,g}	H ^e	H ^e	H ^{e,g}	
<p>a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse: lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) und Tod ohne Rezidiv</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Abbruch mindestens eines der eingesetzten Medikamente</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) und hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs, umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht).</p> <p>e. hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial: bedeutsamer Anteil (14,3 %) der Teilpopulation wurde in den Analysen nicht eingeschlossen, da bei den betroffenen Patientinnen während der Studie ein Wechsel auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie stattgefunden hat</p> <p>f. keine verwertbaren Daten vorhanden (siehe Abschnitt 2.4.2.1)</p> <p>g. subjektiv beeinflusster Endpunkt bei fehlender Verblindung (außer spezifische UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da bereits ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial vorliegt (siehe Abschnitt 2.4.1).

Für die nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UE-Endpunkte sowie Abbruch wegen UEs ergibt sich ein weiterer Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign und die subjektive Endpunkterhebung.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie bei prämenopausalen Patientinnen mit nodal-

positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zusammen (Fragestellung 1). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der Studie MONARCH-E sind in Anhang B.1 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs finden sich im Anhang B.1.3.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MONARCH-E^b					
Mortalität					
Gesamtüberleben	553	17 (3,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	535	11 (2,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	HR: 1,46 [0,69; 3,13]; 0,322 ^{c, d}
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^e	553	45 (8,1)	535	81(15,1)	0,54 [0,38; 0,76]; < 0,001
lokales Brustkrebsrezidiv	553	4 (0,7)	535	10 (1,9)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	553	2 (0,4)	535	3 (0,6)	–
Fernrezidiv	553	36 (6,5)	535	62 (11,6)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	553	1 (0,2)	535	4 (0,7)	–
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	553	2 (0,4)	535	3 (0,6)	–
Tod ohne Rezidiv	553	0 (0)	535	0 (0)	–
krankheitsfreies Überleben ^f	553	45 (8,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	535	81(15,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	HR:0,52 [0,36; 0,74]; < 0,001 ^{c, d}
Symptomatik (FACIT- Fatigue)			keine verwertbaren Daten ^g		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^g		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-B, FACT-ES			keine verwertbaren Daten ^g		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	553	543 (98,2)	535	465 (86,9)	–
SUEs	553	63 (11,4)	535	39 (7,3)	1,56 [1,07; 2,29]; 0,021
schwere UEs ^h	553	244 (44,1)	535	73 (13,6)	3,23 [2,56; 4,08]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ⁱ	553	69 (12,5)	535	6 (1,1)	11,13 [4,87; 25,41]; < 0,001
Neutropenie (schwere UEs ^h)	553	42 (7,6)	535	6 (1,1)	6,77 [2,90; 15,80]; < 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, UEs)	553	310 (56,1)	535	165 (30,8)	1,82 [1,57; 2,11]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	553	78 (14,1)	535	32 (6,0)	2,36 [1,59; 3,50]; < 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC, UEs)	553	157 (28,4)	535	74 (13,8)	2,05 [1,60; 2,63]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	553	496 (89,7)	535	177 (33,1)	2,71 [2,40; 3,07]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^h)	553	30 (5,4)	535	2 (0,4)	14,51 [3,49; 60,42]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	553	220 (39,8)	535	107 (20,0)	1,99 [1,63; 2,42]; < 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)	553	62 (11,2)	535	8 (1,5)	7,50 [3,63; 15,51]; < 0,001
Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs) ^j	553	14 (2,5)	535	1 (0,2)	13,54 [1,79; 102,64]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [13]) b. Datenschnitt: 01.04.2021 c. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test d. p-Wert: z-Test e. die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt. f. Einzelkomponenten siehe Rezidive g. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 i. Abbruch mindestens eines der Medikamente j. umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; HR: Hazard Ratio; IDFS: invasiv- krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Aufgrund des endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzials können für alle Endpunkte zunächst maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird geprüft, ob auf Basis der vorliegenden Ergebnisse dennoch die Aussagesicherheit heraufgesetzt werden kann, sodass maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Bei der

Einschätzung der Ergebnissicherheit ist die zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts kurze mediane Beobachtungszeit von ca. 28 Monaten zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, 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 in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und FACT-ES

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und FACT-ES liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

SUEs und Schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Aufgrund konsistenter Effekte aus Zusatzanalysen, die auch Patientinnen miteinschließen, die im Studienverlauf auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. nicht zugelassene endokrine Therapie gewechselt haben (Intention-to-treat[ITT]-Analyse), ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und hepatische Ereignisse (schwere UEs)

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs) und hepatische Ereignisse (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Aufgrund konsistenter Effekte aus Zusatzanalysen, die auch Patientinnen miteinschließen, die im Studienverlauf auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden, bzw. nichtzugelassene endokrine Therapie gewechselt haben (ITT-Analyse), ergibt sich für diese Endpunkte trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)

Für die spezifischen UEs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs), Augenerkrankungen (UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung wird folgendes Subgruppenmerkmal betrachtet:

- Schwere der Erkrankung (Tumorstadium IIA vs. IIB vs. IIIA vs. IIIB vs. IIIC)

Es liegen keine Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten 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 des betrachteten Effektmodifikators 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 1 (prämenopausale Frauen) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

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 Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zu Nebenwirkungen 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 keine Informationen darüber vor, welchem Schweregrad die spezifischen UE-Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie der Endpunkt Abbruch wegen UEs, zuzuordnen sind. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): n. e vs. n. e. HR: 1,46 [0,69; 3,13] p = 0,322	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive	8,1 % vs. 15,1 % RR: 0,54 [0,38; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich ^c
krankheitsfreies Überleben	8,1 % vs. 15,1 % HR: 0,52 [0,36; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Symptomatik		
FACIT-Fatigue	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-B	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
FACT-ES	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	11,4 % vs. 7,3 % RR: 1,56 [1,07; 2,29] RR: 0,64 [0,44; 0,94] ^d p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00, höherer Schaden, Ausmaß: gering
schwere UEs	44,1 % vs. 13,6 % RR: 3,23 [2,56; 4,08] RR: 0,31 [0,25; 0,39] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs ^c	12,5 % vs. 1,1 % RR: 11,13 [4,87; 25,41] RR: 0,10 [0,04; 0,21] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (schwere UEs)	7,6 % vs. 1,1 % RR: 6,77 [2,90; 15,80] RR: 0,15 [0,06; 0,34] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (UEs)	56,1 % vs. 30,8 % RR: 1,82 [1,57; 2,11] RR: 0,55 [0,47; 0,64] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (UEs)	14,1 % vs. 6,0 % RR: 2,36 [1,59; 3,50] RR: 0,42 [0,29; 0,63] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (UEs)	28,4 % vs. 13,8 % RR: 2,05 [1,60; 2,63] RR: 0,49 [0,38; 0,63] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	89,7 % vs. 33,1 % RR: 2,71 [2,40; 3,07] RR: 0,40 [0,33; 0,42] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (schwere UEs)	5,4 % vs. 0,4 % RR: 14,51 [3,49; 60,42] RR: 0,07 [0,02; 0,29] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs)	39,8 % vs. 20,0 % RR: 1,99 [1,63; 2,42] RR: 0,50 [0,41; 0,61] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	11,2 % vs. 1,5 % RR: 7,50 [3,63; 15,51] RR: 0,13 [0,07; 0,28] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hepatische Ereignisse (schwere UEs)	2,5 % vs. 0,2 % RR: 13,54 [1,79; 102,64]; RR: 0,07 [0,01; 0,56] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Das Ausmaß wird aus dem Ergebnis der Rezidivrate abgeleitet d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens e. Abbruch mindestens eines der beiden Medikamente</p> <p>FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; 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 + endokrine Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich <ul style="list-style-type: none"> ▫ Neutropenie, Diarrhö, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ hepatische Ereignisse (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (jeweils UEs): Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Die Daten zu Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität sind nicht verwertbar.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Auf der Seite der positiven Effekte ergibt sich für den Endpunkt Rezidive ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich. Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Dabei ergeben sich insbesondere sowohl für die Gesamtrate der schweren UEs und SUEs wie auch für spezifische schwere UEs Hinweise auf einen höheren Schaden von Abemaciclib, teilweise mit erheblichem Ausmaß. Hinzu kommen weitere Nachteile wie ein höherer Schaden beträchtlichen Ausmaßes bei spezifischen UEs und Abbruch wegen UEs.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Abemaciclib in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die mediane Beobachtungszeit in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts nur 28 Monate betrug. Darüber hinaus können keine Aussagen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemacht werden, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

Insgesamt stellen die negativen Effekte den positiven Effekt jedoch nicht völlig infrage. Es ergibt sich für prämenopausale Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie allein.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

2.5 Fragestellung 2: postmenopausale Frauen

2.5.1 Studiencharakteristika

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 2 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH-E Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist für die Bewertung der Fragestellung 2 nur die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen relevant, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.2). Dies sind insgesamt 2748 Patientinnen, wobei 1364 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 1384 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese Population umfasst jedoch Patientinnen, die im Verlauf der Studie auf eine endokrine Therapie wechselten, die nach Angabe des pU nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht oder nicht durch eine entsprechende Zulassung abgedeckt ist. Der pU zieht für die Nutzenbewertung Ergebnisse ausschließlich derjenigen Patientinnen heran, die während der gesamten Studiendauer eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie erhielten. Dies sind insgesamt 2548 Patientinnen, wobei 1284 Patientinnen mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 1264 Patientinnen allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Charakteristika der Patientinnen

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N^a = 1284	Endokrine Therapie N^a = 1264
MONARCH-E		
Geschlecht [w / m], %	100/0	100/0
Alter [Jahre], MW (SD)	59 (9)	59 (9)
Median (Min – Max)	59 (32–89)	59 (27–86)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	250 (19,5)	242 (19,1)
Weiß/kaukasisch	958 (74,6)	944 (74,7)
andere ^b	76 (5,9)	78 (6,2)
Region, n (%)		
Nordamerika/Europa	679 (52,9)	649 (51,3)
Asien	203 (15,8)	201 (15,9)
andere	402 (31,3)	414 (32,8)
ECOG-PS, n (%)		
0	1070 (83,3)	1020 (80,7)
1	214 (16,7)	244 (19,3)
≥ 2	0 (0)	0 (0)
Primäre radiologisch bestimmte Tumorgröße vor der systemischen Therapie, n (%)	1230	1204
< 20 mm	361 (28,1)	345 (27,3)
≥ 20 bis < 50 mm	658 (51,2)	685 (54,2)
≥ 50 mm	211 (16,4)	174 (13,8)
Fehlend	54 (4,2)	60 (4,7)
Primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße nach der definitiven Chirurgie, n (%)	1267	1252
< 20 mm	332 (25,9)	334 (26,4)
≥ 20 bis < 50 mm	646 (50,3)	653 (51,7)
≥ 50 mm	289 (22,5)	265 (21,0)
Fehlend	17 (1,3)	12 (0,9)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)		
0	0 (0)	5 (0,4)
1–3	427 (33,3)	413 (32,7)
4–9	548 (42,7)	543 (43,0)
≥ 10	309 (24,1)	303 (24,0)

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N^a = 1284	Endokrine Therapie N^a = 1264
Histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)		
G1 – günstig	91 (7,1)	93 (7,4)
G2 – moderat günstig	613 (47,7)	602 (47,6)
G3 – ungünstig	528 (41,1)	505 (40,0)
Gx- kann nicht bewertet werden	50 (3,9)	60 (4,7)
Fehlend	2 (0,2)	4 (0,3)
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium IA	0 (0)	0 (0)
Stadium IIA	113 (8,8)	114 (9,0)
Stadium IIB	151 (11,8)	136 (10,8)
Stadium IIIA	495 (38,6)	488 (38,6)
Stadium IIIB	54 (4,2)	45 (3,6)
Stadium IIIC	469 (36,5)	479 (37,9)
Fehlend	2 (0,2)	2 (0,2)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)		
Positiv	1278 (99,5)	1251 (99,0)
Negativ	5 (0,4)	13 (1,0)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)
Fehlend	1 (0,1)	0 (0)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)		
Positiv	1089 (84,8)	1067 (84,4)
Negativ	157 (12,2)	168 (13,3)
Unbekannt	10 (0,8)	7 (0,6)
Fehlend	28 (2,2)	22 (1,7)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
Positiv	0 (0)	1 (0,1)
Negativ	1284 (100)	1263 (99,9)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Vorherige Chemotherapie, n (%)		
Adjuvante Chemotherapie	785 (61,1)	768 (60,8)
Neoadjuvante Chemotherapie	430 (33,5)	415 (32,8)
Keine Chemotherapie	69 (5,4)	81 (6,4)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)		
Aromatase-Inhibitor	1170 (91,1)	1132 (89,6)
Tamoxifen	114 (8,9)	132 (10,4)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N^a = 1284	Endokrine Therapie N^a = 1264
<p>a. Anzahl an Patientinnen, die in der gesamten Studiendauer eine zVT-konforme endokrine Therapie erhielten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Andere enthält amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas, Afro-amerikanisch, Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln, Multiple und fehlende Angaben</p> <p>c. Angaben zu Therapieabbrüchen liegen lediglich im Zusammenhang mit UEs vor.</p> <p>d. Angaben zu Studienabbrüchen des Interventions- bzw. des Vergleichsarms sind nur auf Studienebene verfügbar. Von den randomisierten Patientinnen und Patienten haben im Interventionsarm 18,0 % und im Vergleichsarm 17,5 % die Studie vorzeitig abgebrochen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in der gesamten Studiendauer eine zVT-konforme endokrine Therapie erhielten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen sind zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Die vom pU ausgewertete Teilpopulation der prämenopausalen Patientinnen der MONARCH-E-Studie war zu Studieneintritt im Median 59 Jahre alt. Der überwiegende Teil (ca. 75 %) der Patientinnen waren kaukasischer Abstammung. Einen ECOG-PS von 0 wiesen über 80 % der Patientinnen auf. Bei ca. 80 % der Patientinnen wurde bei der Erstdiagnose Tumorstadium III (A bis C) festgestellt. Der Anteil der mit einer Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen lag bei über 90 %. Es erhielten ca. 60 % der Patientinnen eine adjuvante Chemotherapie.

Mediane Behandlungsdauer

Tabelle 19 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte in der Studie MONARCH-E.

Tabelle 19: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
MONARCH-E		
Behandlungsdauer mit Abemaciclib [Monate]		
Median [Q1; Q3]	23,6 [11,6; 23,7]	-
Behandlungsdauer mit endokriner Therapie [Monate]		
Median [Q1; Q3]	23,7 [22,8; 23,8]	23,7 [23,2; 23,8]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	28,1 [24,6; 33,0]	28,5 [24,7; 33,2]
Morbidity (Rezidive)		
Median [Q1; Q3]	28,1 [24,6; 32,9]	28,4 [24,7; 33,2]
Morbidity (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	24,7 [18,7; 30,6]	24,8 [23,0; 30,6]
Morbidity (FACIT-Fatigue)		
Median [Q1; Q3]	24,7 [18,3; 30,5]	24,8 [21,7; 30,6]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)		
Median [Q1; Q3]	24,8 [18,7; 30,6]	24,8 [23,2; 30,6]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)		
Median [Q1; Q3]	24,8 [18,7; 30,6]	24,8 [23,2; 30,6]
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	24,7 [23,2; 24,8]	24,7 [23,6; 24,8]
a. Der pU macht keine Angabe zur Methodik der Bestimmung der Beobachtungsdauern in der Teilpopulation. FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala		

In der vom pU vorgelegten Auswertung der Studie MONARCH-E waren sowohl die mediane Behandlungsdauer als auch die mediane Beobachtungsdauer für alle Endpunkte in beiden Behandlungsarmen etwa gleich lang.

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts ca. 72 % der Patientinnen der gesamten Studienpopulation des Interventionsarmes die 2-jährige Behandlung mit Abemaciclib abgeschlossen hatten.

Angaben zu Folgetherapien nach Abschluss der 2-jährigen Studientherapiephase für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen legt der pU in seinem Dossier nicht vor. Eine Übersicht der Folgetherapien nach Abschluss 2-jährigen Studientherapiephase der gesamten MONARCH-E-Studienpopulation ist in Anhang B.1.4 (Tabelle 37) dargestellt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 20 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 20: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) als niedrig eingestuft. Die von der Fragestellung 1 abweichende Beurteilung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ergibt sich dadurch, dass ein deutlich geringerer Anteil (7,3 %) der postmenopausalen Frauen im Verlauf der Studie auf eine nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden bzw. nicht zugelassene endokrine Therapie wechselten und diese nicht in die Analysen des pU eingehen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Einschätzung des pU zur Übertragbarkeit der Studie MONARCH-E auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 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
 - Rezidive
 - Symptomatik erhoben anhand des FACIT-Fatigue
 - Gesundheitszustand erhoben anhand der EQ-5D VAS
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des FACT-B und FACT-ES

- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Neutropenie PT (schwere UEs [CTCAE ≥ 3])
 - Diarrhö PT (schwere UEs [CTCAE ≥ 3])
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 21 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 21: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (FACT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d
MONARCH-E	ja	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^e	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) und Tod ohne Rezidiv b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . c. Abbruch mindestens eines der eingesetzten Medikamente d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Alopezie (PT, UEs), Arthralgie (PT, UEs), Schwindelgefühl (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Fatigue (PT, schwere UEs), Hypokaliämie (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs, umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht), venöse Thromboembolie (CMQ, schwere UEs, umfasst die PTs Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose) und ILD / Pneumonitis (SMQ, SUE). e. keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Begründung siehe nachfolgender Fließtext bzw. 2.4.2.1) ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala												

Für Erläuterungen zu den Endpunkten siehe Abschnitt 2.4.2.1.

2.5.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 22 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte in der vorliegenden Auswertung der Studie MONARCH-E in der Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen).

Tabelle 22: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Studienebene		Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Rezidive ^a	Symptomatik (FACT-Fatigue)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs ^c	Neutropenie (PT, schwere UEs ^b)	Diarrhö (PT, schwere UEs ^b)	Weitere spezifische UEs ^d	
MONARCH-E	N	N	N	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	N	N	H ^f	N	N	H ^f

a. dargestellt über die Rezidivrate und das krankheitsfreie Überleben, umfasst die Ereignisse lokales Brustkrebsrezidiv, regionäres invasives Mammakarzinomrezidiv, Fernrezidiv, kontralateraler invasiver Brustkrebs, sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs) und Tod ohne Rezidiv

b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .

c. Abbruch mindestens eines der eingesetzten Medikamente

d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Alopezie (PT, UEs), Arthralgie (PT, UEs), Schwindelgefühl (PT, UEs), Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Fatigue (PT, schwere UEs), Hypokaliämie (PT, schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs, umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht), venöse Thromboembolie (CMQ, schwere UEs, umfasst die PTs Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose) und ILD / Pneumonitis (SMQ, SUE).

e. keine verwertbaren Daten vorhanden (zur Begründung siehe Abschnitte 2.5.2.1 und 2.4.2.1)

f. subjektiv beeinflusster Endpunkt bei fehlender Verblindung (außer spezifische SUEs und UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3)

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte H: hoch; MedDRA-Abfrage; N: niedrig; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der meisten Endpunkte ist niedrig. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und spezifische UEs (ausgenommen spezifische SUEs und schwere UEs) wird wegen des offenen Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

2.5.2.3 Ergebnisse

Tabelle 23 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie bei postmenopausalen Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko zusammen (Fragestellung 2). Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen der Endpunkte in der Studie MONARCH-E sind in Anhang C.1 dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs finden sich im Anhang C.1.3.

Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
MONARCH-E^b					
Mortalität					
Gesamtüberleben	1284	54 (4,2) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	1264	58 (4,6) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	HR: 0,94 [0,65; 1,36]; 0,738 ^{c, d}
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^e	1284	122 (9,5)	1264	165(13,1)	0,73 [0,58; 0,91]; 0,005
lokales Brustkrebsrezidiv	1284	13 (1,0)	1264	12 (0,9)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	1284	8 (0,6)	1264	12 (0,9)	–
Fernrezidiv	1284	74 (5,8)	1264	117 (9,3)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	1284	3 (0,2)	1264	7 (0,6)	–
Sekundäres Primärkar- zinom (kein Brustkrebs)	1284	13 (1,0)	1264	12 (0,9)	–
Tod ohne Rezidiv	1284	14 (1,1)	1264	9 (0,7)	–
krankheitsfreies Überleben ^f	1284	122 (9,5) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	1264	165 (13,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	HR: 0,74 [0,58; 0,93]; 0,010 ^{c, d}
Symptomatik (FACIT- Fatigue)			keine verwertbaren Daten ^g		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^g		

Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-B, FACT-ES	keine verwertbaren Daten ^g				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	1283	1260 (98,2)	1265	1119 (88,5)	–
SUEs	1283	200 (15,6)	1265	123 (9,7)	1,60 [1,30; 1,98]; < 0,001
schwere UEs ^h	1283	645 (50,3)	1265	213 (16,8)	2,99 [2,61; 3,41]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ⁱ	1283	282 (22,0)	1265	14 (1,1)	19,86 [11,68; 33,78]; < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UEs ^h)	1283	257 (20,0)	1265	7 (0,6)	36,20 [17,15; 76,39]; < 0,001
Alopezie (PT, UEs)	1283	150 (11,7)	1265	34 (2,7)	4,35 [3,02; 6,26]; < 0,001
Arthralgie (PT, UEs)	1283	342 (26,7)	1265	488 (38,6)	0,69 [0,62; 0,77]; < 0,001
Schwindelgefühl (PT, UEs)	1283	137 (10,7)	1265	83 (6,6)	1,63 [1,25; 2,11]; < 0,001
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	1283	195 (15,2)	1265	66 (5,2)	2,91 [2,23; 3,81]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	1283	1142 (89,0)	1265	408 (32,3)	2,76 [2,54; 3,00]; < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UEs ^h)	1283	125 (9,7)	1265	2 (0,2)	61,62 [15,28; 248,59]; < 0,001
Fatigue (PT, schwere UEs ^h)	1283	34 (2,7)	1265	2 (0,2)	16,76 [4,04; 69,62]; < 0,001
Hypokaliämie (PT, schwere UEs ^h)	1283	18 (1,4)	1265	5 (0,4)	3,55 [1,32; 9,53]; 0,007
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs ^h)	1283	209 (16,3)	1265	13 (1,0)	15,85 [9,10; 27,61]; < 0,001
Hepatische Ereignisse (CMQ, schwere UEs ^h) ^j	1283	45 (3,5)	1265	11 (0,9)	4,03 [2,10; 7,76]; 0,001
Venöse Thromboembolie (CMQ, schwere UEs ^h) ^k	1283	14 (1,1)	1265	4 (0,3)	3,45 [1,14; 10,46]; 0,020
ILD / Pneumonitis (SMQ, SUE)	1283	7 (0,5)	1265	1 (0,1)	6,90 [0,85; 56,02]; 0,036

Tabelle 23: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [13]) b. Datenschnitt: 01.04.2021 c. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test d. p-Wert: z-Test e. die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt f. Einzelkomponenten siehe Rezidive (IDFS) g. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 h. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 i. Abbruch mindestens eines der Medikamente j. umfasst die PTs ALT erhöht und AST erhöht k. umfasst die PTs Lungenembolie und tiefe Beinvenenthrombose</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CMQ: Customized MedDRA Query; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; HR: Hazard Ratio; IDFS: invasiv- krankheitsfreies Überleben; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Mortalität, SUEs und schwere UEs maximal Hinweise und für alle weiteren Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für den Endpunkt Rezidive kann zudem wegen der kurzen Beobachtungsdauer ebenfalls nur ein Anhaltspunkt vergeben werden (siehe Abschnitt 2.4.2.1).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Rezidive

Für den Endpunkt Rezidive ergibt sich sowohl für die Rezidivrate als auch für das krankheitsfreie Überleben jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von

Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie. Bei der Einschätzung der Ergebnissicherheit ist die zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts kurze mediane Beobachtungszeit von ca. 28 Monaten zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.4.2.1). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie.

Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue

Für den Endpunkt Symptomatik, erhoben anhand des FACIT-Fatigue, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, 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 in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und FACT-ES

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-B und des FACT-ES, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs (CTCAE ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Spezifische UEs

Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Fatigue (schwere UEs), Hypokaliämie (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), und hepatische Ereignisse (schwere UEs), interstitielle Lungenerkrankung (ILD) / Pneumonitis (SUE)

Für die spezifischen UEs Neutropenie (schwere UEs), Diarrhö (schwere UEs), Ermüdung (schwere UEs), Hypokaliämie (schwere UEs), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs), hepatische Ereignisse (schwere UEs) und ILD / Pneumonitis (SUE) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Venöse Thromboembolie (schwere UEs)

Für den Endpunkt venöse Thromboembolie (schwere UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Bei diesem Endpunkt liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Es zeigt sich nur bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für den Endpunkt venöse Thromboembolie (schwere UEs) bei Patientinnen ≥ 65 Jahren ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Bei Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt.

Arthralgie (UEs)

Für den Endpunkt Arthralgie (UEs) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

Alopezie (UEs), Schwindelgefühl (UEs), Augenerkrankungen (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)

Für die spezifischen Endpunkte Alopezie (UEs), Schwindelgefühl (UEs), Augenerkrankungen (UEs) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) zeigt sich jeweils ein signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

2.5.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Nutzenbewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Schwere der Erkrankung (Tumorstadium IIA vs. IIB vs. IIIA vs. IIIB vs. IIIC)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten 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 24 dargestellt.

Tabelle 24: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert
Studie MONARCH-E						
Venöse Thromboembolie (CMQ, schwere UEs^a)						
Alter						
< 65 Jahre	918	8 (0,9)	937	4 (0,4)	2,04 [0,62; 6,76]	0,249 ^b
≥ 65 Jahre	365	6 (1,6)	328	0 (0)	11,69 [0,66; 206,64]	0,020 ^b
Gesamt					Interaktion:	< 0,001
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						
b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [13])						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

Für den Endpunkt venöse Thromboembolie (Customized MedDra Query [CMQ]), schwere UEs) liegt eine Effektmodifikation durch das Alter vor. Für Patientinnen < 65 Jahre zeigt sich basierend auf den vom pU vorgelegten Daten in Modul 4 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für Patientinnen < 65 Jahre kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie, ein höherer oder

geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen nicht belegt. Bei Patientinnen ≥ 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt bei Patientinnen ≥ 65 Jahre ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie.

2.5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

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 2.5.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 25).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für die nachfolgenden Endpunkte zu Nebenwirkungen 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 auch für diese Fragestellung keine Informationen darüber vor, welchem Schweregrad die spezifischen UE-Endpunkte Alopezie, Arthralgie Schwindelgefühl, Augenerkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie die Ereignisse, die zu einem Abbruch wegen UEs, geführt haben, zuzuordnen sind. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): n. e vs. n. e. HR: 0,94 [0,65; 1,36] p = 0,738	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Rezidive		Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00
Rezidivrate	9,5 % vs. 13,1 % RR: 0,73 [0,58; 0,91] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen, Ausmaß: gering
krankheitsfreies Überleben	9,5 % vs. 13,1 % HR: 0,74 [0,58; 0,93] p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Symptomatik		
FACIT-Fatigue	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-B	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
FACT-ES	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	15,6 % vs. 9,7 % RR: 1,60 [1,30; 1,98] RR: 0,63 [0,51; 0,77] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs	50,3 % vs. 16,8 % RR: 2,99 [2,61; 3,41] RR: 0,34 [0,29; 0,38] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Abbruch wegen UEs	22,0 % vs. 1,1 % RR: 19,86 [11,68; 33,78] RR: 0,05 [0,01; 0,09] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (schwere UEs)	20,0 % vs. 0,6 % RR: 36,20 [17,15; 76,39] RR: 0,03 [0,01; 0,06] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Alopezie (PT, UEs)	11,7 % vs. 2,7 % RR: 4,35 [3,02; 6,26] RR: 0,23 [0,16; 0,33] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Arthralgie (PT, UEs)	26,7 % vs. 38,6 % 0,69 [0,62; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schwindelgefühl (UEs)	10,7 % vs. 6,6 % RR: 1,63 [1,25; 2,11] RR: 0,61 [0,47; 0,798] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Augenerkrankungen (UEs)	15,2 % vs. 5,2 % RR: 2,91 [2,23; 3,81] RR: 0,34 [0,26; 0,45] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	89,0 % vs. 32,3 % RR: 2,76 [2,54; 3,00] RR: 0,36 [0,33; 0,39] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (schwere UEs)	9,7 % vs. 0,2 % RR: 61,62 [15,28; 248,59] RR: 0,02 [0,004; 0,07] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Fatigue (schwere UEs)	2,7 % vs. 0,2 % RR: 16,76 [4,04; 69,62] RR: 0,06 [0,01; 0,25] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypokaliämie (schwere UEs)	1,4 % vs. 0,4 % RR: 3,55 [1,32; 9,53] RR: 0,28 [0,11; 0,76] ^c p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	16,3 % vs. 1,0 % RR: 15,85 [9,10; 27,61] RR: 0,06 [0,04; 0,11] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hepatische Ereignisse (schwere UEs)	3,5 % vs. 0,9 % RR: 4,03 [2,10; 7,76] RR: 0,25 [0,13; 0,48] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Venöse Thromboembolie (schwere UEs)		
Alter		
< 65 Jahre	0,9 % vs. 0,4 % RR: 2,04 [0,62; 6,76] p = 0,249	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 65 Jahre	1,6 % vs. 0 % RR: 11,69 [0,66; 206,64] RR: 0,09 [0,01; 1,52] ^c p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o > 1,0 ^d höherer Schaden, Ausmaß: gering
ILD / Pneumonitis (SUEs)	0,5 % vs. 0,1 % RR: 6,90 [0,85; 56,02] RR: 0,15 [0,02; 1,18] ^c p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o > 1,0 ^d höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 25: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</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. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund verschiedener Berechnungsverfahren. Ausschlaggebend ist der p-Wert</p> <p>FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 26 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 26: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Abemaciclib + endokrine Therapie im Vergleich zu endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehreseitige Tabelle)

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Rezidive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ ILD/Pneumonitis (SUEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ schwere UEs: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Neutropenie, Diarrhö, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jeweils schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ Hypokaliämie, Fatigue, Hepatische Ereignisse (jeweils schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ venöse Thromboembolie (schwere UEs): - Alter \geq 65: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Arthralgie (PT, UEs): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Alopezie Schwindelgefühl, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeweils PT, UEs): Anhaltspunkt auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Die Daten zu Symptomatik und Gesundheitsbezogener Lebensqualität sind nicht verwertbar.	
ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie im Vergleich zu endokriner Therapie. Als positive Effekte ergeben sich 1 Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei schwerwiegenden / schweren Symptomen für den Endpunkt Rezidive sowie 1 Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen für 1 spezifisches UE.

Die negativen Effekte betreffen ausschließlich Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen. Dabei ergeben sich insbesondere für die Gesamtraten der schwerwiegenden und der schweren

UEs sowie für spezifische schwere UEs Hinweise auf einen höheren Schaden von Abemaciclib, teilweise mit erheblichem Ausmaß.

Zu längerfristigen Effekten der Therapie mit Abemaciclib in der vorliegenden Indikation können keine Aussagen gemacht werden, da die Beobachtungszeit in der Studie MONARCH-E zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts nur 28 Monate betrug. Darüber hinaus können keine Aussagen zu den patientenberichteten Endpunkten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemacht werden, da keine verwertbaren Daten vorliegen.

Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven infrage. Für postmenopausale Patientinnen mit nodal-positivem, HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rezidivrisiko ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie gegenüber endokriner Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

2.6 Fragestellung 3: Männer

2.6.1 Studiencharakteristika

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 3 relevante Teilpopulation

Von den in die MONARCH-E Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist für die Bewertung der Fragestellung 3 nur die Teilpopulation der männlichen Studienteilnehmer relevant, die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.2). Dies sind insgesamt 22 Patienten, wobei 11 Patienten mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 11 Patienten allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Diese Population umfasst jedoch Patienten, die im Verlauf der Studie auf eine endokrine Therapie wechselten, die nach Angabe des pU nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen oder nicht durch eine entsprechende Zulassung abgedeckt ist. Der pU zieht für die Nutzenbewertung Ergebnisse ausschließlich derjenigen Patientinnen heran, die während der gesamten Studiendauer eine der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechenden endokrine Therapie erhielten. Dies sind insgesamt 19 Patienten, wobei 10 Patienten mit Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie und 9 Patienten allein mit einer endokrinen Therapie behandelt wurden. Der pU legt die Daten dieser Teilpopulation in seinem Dossier vor.

Allerdings sind aus Sicht des pU auf Grundlage dieser kleinen Teilpopulation statistische Tests nicht sinnvoll durchführbar und Unterschiede in den relativen Häufigkeiten zwischen den

Studienarmen seien nicht sinnvoll interpretierbar. Der pU berechnet keine Effektschätzer und stellt die Ergebnisse deskriptiv dar. Die vom pU vorgelegten Daten werden im Folgenden dargestellt.

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N^a = 10	Endokrine Therapie N^a = 9
MONARCH-E		
Geschlecht [w / m], %	0/100	0/100
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (6)	65 (10)
Median (Min – Max)	62 (56–72)	63 (54–82)
Abstammung 1, n (%)		
Asiatisch	2 (20,0)	2 (22,2)
Weiß/kaukasisch	7 (70,0)	7 (77,8)
andere ^b	1 (10,0)	0 (0)
Region, n (%)		
Nordamerika/Europa	6 (60,0)	7 (77,8)
Asien	0 (0)	2 (22,2)
andere	4 (40,0)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)		
0	8 (80,0)	8 (88,9)
1	2 (20,0)	1 (11,1)
≥ 2	0 (0)	0 (0)
Primäre radiologisch bestimmte Tumorgröße vor der systemischen Therapie, n (%)		
< 20 mm	3 (30,0)	5 (55,6)
≥ 20 bis < 50 mm	5 (50,0)	4 (44,4)
≥ 50 mm	1 (10,0)	0 (0)
Fehlend	1 (10,0)	0 (0)
Primäre pathologisch bestimmte Tumorgröße nach der definitiven Chirurgie, n (%)		
< 20 mm	2 (20,0)	2 (22,2)
≥ 20 bis < 50 mm	6 (60,0)	7 (77,8)
≥ 50 mm	2 (20,0)	0 (0)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Anzahl der positiven Lymphknoten, n (%)		
0	0 (0)	0 (0)
1–3	2 (20,0)	2 (22,2)
4–9	4 (40,0)	3 (33,3)
≥ 10	4 (40,0)	4 (44,4)

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N^a = 10	Endokrine Therapie N^a = 9
Histopathologisches Grading bei Diagnose, n (%)		
G1 – günstig	0 (0)	0 (0)
G2 – moderat günstig	7 (70,0)	4 (44,4)
G3 – ungünstig	3 (30,0)	5 (55,6)
Gx- kann nicht bewertet werden	0 (0)	0 (0)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Tumorstadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium IA	0 (0)	0 (0)
Stadium IIA	0 (0)	0 (0)
Stadium IIB	0 (0)	0 (0)
Stadium IIIA	4 (40,0)	1 (11,1)
Stadium IIIB	0 (0)	2 (22,2)
Stadium IIIC	6 (60,0)	6 (66,7)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Östrogenrezeptorstatus, n (%)		
Positiv	10 (100)	9 (100)
Negativ	0 (0)	0 (0)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Progesteronrezeptorstatus, n (%)		
Positiv	7 (70,0)	8 (88,9)
Negativ	2 (20,0)	0 (0)
Unbekannt	1 (10,0)	0 (0)
Fehlend	0 (0)	1 (11,1)
HER2-Status zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, n (%)		
Positiv	0 (0)	0 (0)
Negativ	10 (100)	9 (100)
Fehlend	0 (0)	0 (0)
Vorherige Chemotherapie, n (%)		
Adjuvante Chemotherapie	6 (60,0)	5 (55,6)
Neoadjuvante Chemotherapie	2 (20,0)	3 (33,3)
Keine Chemotherapie	2 (20,0)	1 (11,1)
Endokrine Therapie zu Beginn, n (%)		
Aromatase-Inhibitor	0 (0)	0 (0)
Tamoxifen	10 (100)	9 (100)
Therapieabbruch, n (%)	k. A. ^c	k. A. ^c
Studienabbruch, n (%)	k. A. ^d	k. A. ^d

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N ^a = 10	Endokrine Therapie N ^a = 9
<p>a. Anzahl an Patienten, die in der gesamten Studiendauer eine zVT-konforme endokrine Therapie erhielten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Andere enthält amerikanische Ureinwohner/indigene Bevölkerung Alaskas, Afro-amerikanisch, Ureinwohner Hawaii oder Pazifik-Inseln, Multiple und fehlende Angaben</p> <p>c. Angaben zu Therapieabbrüchen liegen lediglich im Zusammenhang mit UEs vor.</p> <p>d. Angaben zu Studienabbrüchen des Interventions- bzw. des Vergleichsarms sind nur auf Studienebene verfügbar. Von den randomisierten Patientinnen und Patienten haben im Interventionsarm 18,0 % und im Vergleichsarm 17,5 % die Studie vorzeitig abgebrochen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-2; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten, die in der gesamten Studiendauer eine zVT-konforme endokrine Therapie erhielten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Tabelle 28: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 10	Endokrine Therapie N = 9
MONARCH-E		
Behandlungsdauer mit Abemaciclib [Monate]		
Median [Q1; Q3]	23,4 [12,8; 23,8]	-
Behandlungsdauer mit endokriner Therapie [Monate]		
Median [Q1; Q3]	23,6 [15,5; 23,9]	23,6 [23,5; 23,9]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	25,8 [24,1; 31,8]	24,9 [22,9; 26,9]
Morbidität (IDFS)		
Median [Q1; Q3]	25,8 [24,1; 31,8]	24,9 [24,8; 31,3]
Morbidität (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	20,9 [16,8; 25,12]	24,8 [23,6; 27,6]
Morbidität (FACIT-Fatigue)		
Median [Q1; Q3]	20,9 [16,8; 25,1]	24,8 [23,6; 27,6]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-B)		
Median [Q1; Q3]	20,9 [16,8; 25,1]	24,8 [23,6; 27,6]
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-ES)		
Median [Q1; Q3]	20,9 [16,8; 25,1]	24,8 [23,6; 27,6]
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	24,6 [16,0; 24,9]	24,6 [23,5; 24,9]
a. Der pU macht keine Angabe zur Methodik der Bestimmung der Beobachtungsdauern in der Teilpopulation. FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; IDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
MONARCH-E					
Mortalität					
Gesamtüberleben	10	2 (20,0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [15,95.; n. b.]	9	0 (0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [n. b.; n. b.]	–
Morbidität					
Rezidive					
Rezidivrate ^a	10	2 (20,0)	9	1 (11,1)	–
lokales Brustkrebsrezidiv	10	0 (0)	9	1 (11,1)	–
regionäres invasives Brustkrebsrezidiv	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Fernrezidiv	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
kontralateraler invasiver Brustkrebs	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Sekundäres Primärkarzinom (kein Brustkrebs)	10	0 (0)	9	0 (0)	–
Tod ohne Rezidive	10	0 (0)	9	0 (0)	–
krankheitsfreies Überleben ^b	10	2 (20,0) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [9,93; n. b.]	9	1 (11,1) mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e [21,76.; n. b.]	–
Symptomatik (FACIT-Fatigue)			keine verwertbaren Daten ^c		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^c		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-B, FACT-ES			keine verwertbaren Daten ^c		
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	10	10 (100,0)	9	9 (100,0)	–
SUEs	10	3 (30,0)	9	1 (11,1)	–
schwere UEs ^d	10	4 (40,0)	9	2 (22,2)	–
Abbruch wegen UEs	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
Neutropenie (PT, schwere UEs ^d)	10	2 (20,0)	9	0 (0)	–
Diarrhö (PT, schwere UEs ^d)	10	0 (0)	9	0 (0)	–

Tabelle 29: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Abemaciclib + endokrine Therapie		Endokrine Therapie		Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Operationalisierung gemäß IDFS; die Einzelkomponenten sind in den darunterliegenden Zeilen dargestellt b. Einzelkomponenten siehe Rezidive (IDFS) c. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.1 d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy – Breast; FACT-ES: Functional Assessment of Cancer Therapy – Endocrine Symptoms; IDFS: invasiv-krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für männliche Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko liegen insgesamt nur Daten für wenige Patienten vor. Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Für männliche Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 30 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie für die Fragestellungen 1 (prämenopausale Frauen), 2 (postmenopausale Frauen) und 3 (Männer).

Tabelle 30: Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	postmenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Anastrozol oder ▪ Exemestan ▪ in Sequenz nach Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
3	Männer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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 und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Brustkrebs nachvollziehbar und plausibel dar.

Laut Fachinformation [11] ist Abemaciclib im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Der pU operationalisiert ein hohes Rezidivrisiko über Einschlusskriterien der Zulassungsstudie MONARCH-E (siehe Abschnitt 3.1.3).

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- prämenopausale Frauen (Fragestellung 1),
- postmenopausale Frauen (Fragestellung 2) und
- Männer (Fragestellung 3).

Der pU schließt perimenopausale Patientinnen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E in die Gruppe der prämenopausalen Frauen (Fragestellung 1) ein.

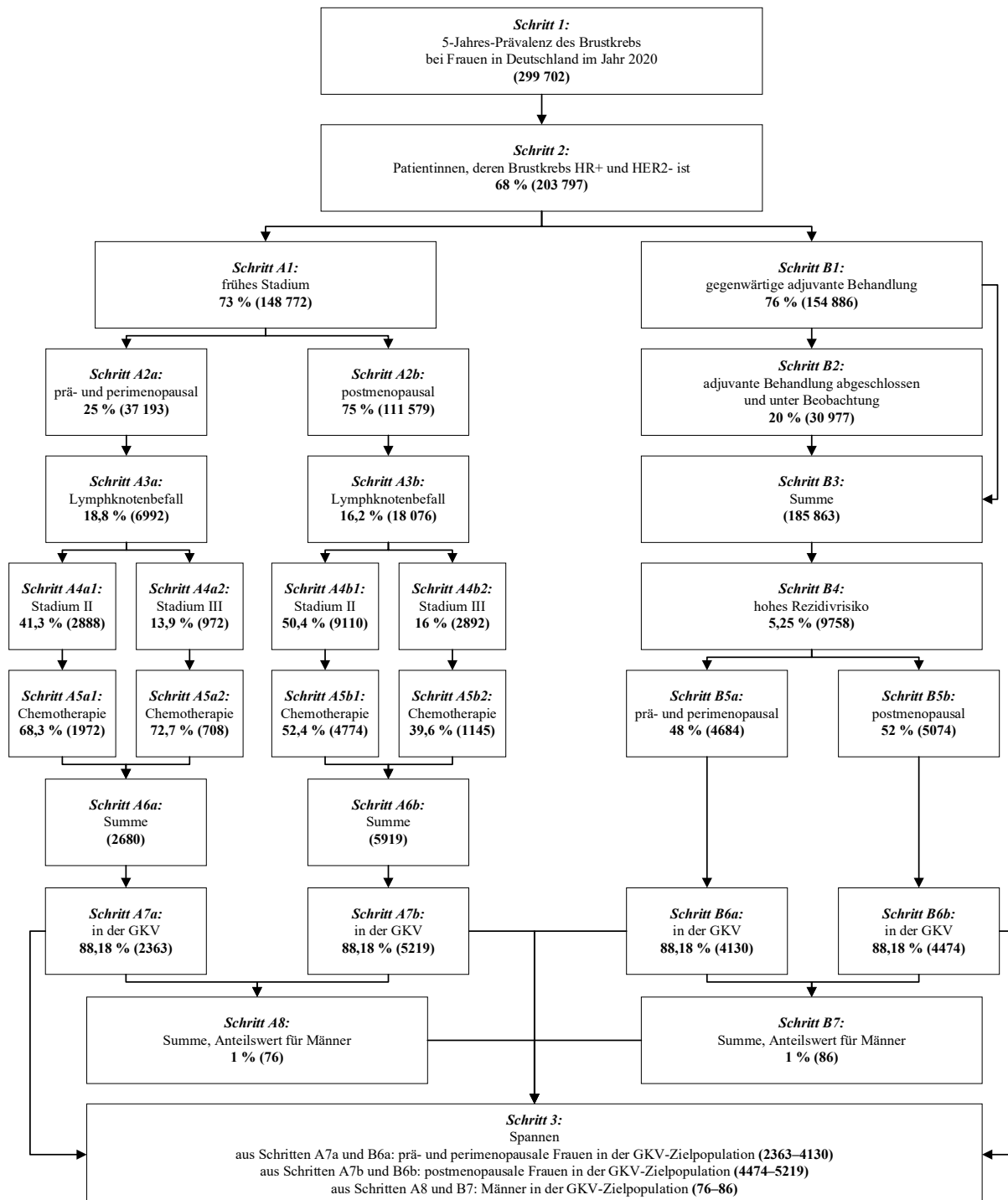
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht die Notwendigkeit von neuen Therapieoptionen für Fälle mit einem hohen Rezidivrisiko, um insbesondere frühe Rezidive und Fernmetastasen zu verhindern. Dies betreffe vor allem Patientinnen und Patienten mit positivem HR-Status.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU liefert 2 Ansätze (A und B) zur Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Beide Ansätze basieren auf den gleichen ersten 2 Herleitungsschritten. Jeder der anschließenden Ansätze (A: Schritte A1 bis A8, linke Seite in Abbildung 1; B: Schritte B1 bis B7, rechte Seite in Abbildung 1) liefert je Fragestellung (siehe Abschnitt 3.1.1) 1 Patientenzahl. Im letzten Schritt (3, unten in Abbildung 1) werden aus den Patientenzahlen beider Ansätze Spannen für die Anzahl der Patientinnen und Patienten je Fragestellung gebildet.

Alle Schritte sind in Abbildung 1 dargestellt und werden anschließend beschrieben.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

Teilweise bestehende rechnerische Abweichungen sind rundungsbedingt.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2;

HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebs bei Frauen in Deutschland im Jahr 2020

Der pU entnimmt einer Quelle der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [15] eine 5-Jahres-Prävalenz von 299 702 Frauen mit Brustkrebs in Deutschland im Jahr 2020.

Schritt 2: Patientinnen, deren Brustkrebs HR+ und HER2- ist

Der pU zieht eine Auswertung der IQVIA-Datenbank Oncology Dynamics [16] heran. Die Datenquelle basiert auf einem Ärztepanel, über das aggregierte und anonymisierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patientinnen und Patienten erhoben werden. Ausgewertet wurden Daten von 3313 Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs in Deutschland im Zeitraum vom 3. Quartal des Jahres 2019 bis zum 2. Quartal des Jahres 2020. Zum letztgenannten Zeitpunkt war bei 68 % von ihnen der Brustkrebs HR+ und HER2-. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Ansatz A (Herleitung anhand IQVIA-Datenbank)

Für die folgenden Schritte A1 bis A8 zieht der pU die zu Schritt 2 (siehe oben) genannte IQVIA-Datenbank heran.

Schritt A1: frühes Stadium

Der pU veranschlagt für das frühe Stadium des HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs einen Anteilswert von 73 % und multipliziert ihn mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritte A2a (prä- und perimenopausal) und A2b (postmenopausal)

Der pU nimmt eine Aufteilung in prä- und perimenopausale Patientinnen (Schritt A2a: 25 %) und postmenopausale Patientinnen (Schritt A2b: 75 %) vor.

Schritte A3a bis A5b2: hohes Rezidivrisiko

Der pU nimmt an, dass Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko dadurch charakterisiert sind, dass sie einen Lymphknotenbefall (Schritte A3a und A3b), ein Stadium II (Schritte A4a1 und A4b1) oder III (Schritte A4a2 und A4b2) gemäß Union for International Cancer Control (UICC) sowie eine erfolgte Chemotherapie (Schritte A5a1 bis A5b2) aufweisen.

Schritte A3a und A3b: Lymphknotenbefall

Der pU veranschlagt für den Lymphknotenbefall einen Anteilswert von

- 18,8 % der prä- und perimenopausalen Patientinnen (Schritt A3a) und multipliziert ihn mit der Patientenzahl aus Schritt A2a bzw.
- 16,2 % der postmenopausalen Patientinnen (Schritt A3b) und multipliziert ihn mit der Patientenzahl aus Schritt A2b.

Schritte A4a1 bis A4b2: Stadien II und III

Dem pU zufolge wurden bei folgenden Anteilen der Patientinnen die Stadien II und III dokumentiert:

- prä- und perimenopausale Patientinnen
 - 41,3 % im Stadium II (Schritt A4a1)
 - 13,9 % im Stadium III (Schritt A4a2)
- postmenopausale Patientinnen
 - 50,4 % im Stadium II (Schritt A4b1)
 - 16 % im Stadium III (Schritt A4b2)

Der pU multipliziert diese Anteilswerte mit dem Ergebnis aus dem jeweils zugehörigen Schritt (A3a bzw. A3b).

Schritte A5a1 bis A5b2: Chemotherapie

Dem pU zufolge wurde bei folgenden Anteilen der Patientinnen eine Chemotherapie dokumentiert:

- prä- und perimenopausale Patientinnen
 - 68,3 % für Patientinnen im Stadium II (Schritt A5a1)
 - 72,7 % für Patientinnen im Stadium III (Schritt A5a2)
- postmenopausale Patientinnen
 - 52,4 % für Patientinnen im Stadium II (Schritt A5b1)
 - 39,6 % für Patientinnen im Stadium III (Schritt A5b2)

Der pU multipliziert diese Anteilswerte mit dem Ergebnis aus dem jeweils zugehörigen Schritt (A4a1 bzw. A4a2 bzw. A4b1 bzw. A4b2).

Schritte A6a und A6b: Summen

Der pU summiert in Schritt A6a die Patientenzahlen aus den Schritten A5a1 und A5a2 (für prä- und perimenopausale Patientinnen) sowie in Schritt A6b die Patientenzahlen aus den Schritten A5b1 und A5b2 (für postmenopausale Patientinnen).

Schritte A7a und A7b: Patientinnen in der GKV

Der pU veranschlagt einen erwarteten GKV-Anteil unter den Betroffenen von 88,18 % [17] und multipliziert diesen in Schritt A7a mit der Patientenzahl aus Schritt A6a und in Schritt A7b mit der Patientenzahl aus Schritt A6b. Die Ergebnisse (Schritt A7a: 2363 Patientinnen; Schritt A7b: 5219 Patientinnen) bilden eine untere bzw. obere Grenze der Patientenzahlen für die Fragestellung 1 bzw. 2 (siehe Schritt 3).

Schritt A8: Summe, Anteilswert für Männer

Der pU gibt an, dass etwa 1 % aller Neuerkrankungen des Brustkrebs Männer betreffen [18]. Vor diesem Hintergrund multipliziert er diesen Anteilswert mit der Summe der Patientenzahlen

aus den Schritten A7a und A7b. Das Ergebnis (76 Patienten) bildet die untere Grenze der Patientenzahlen für die Fragestellung 3 (siehe Schritt 3).

Ansatz B (Herleitung anhand Adelphi-Studie)

Für die folgenden Schritte B1 bis B7 zieht der pU Daten aus dem Adelphi Real World Early Breast Cancer Disease-Specific Programme [19] heran. Dabei handelt es sich um eine vom pU durchgeführte internationale Studie, deren Daten zwischen Juni und Oktober 2019 bei Patientinnen und Patienten mit frühem Stadium (I bis IIIC) des HR-positiven und HER2-negativen Brustkrebs erhoben wurden. In der Auswertung erfolgte eine Eingrenzung auf Deutschland-spezifische Daten von 400 Patientinnen und Patienten (davon 397 Frauen) durch 64 Onkologinnen und Onkologen, 35 Gynäkologinnen und Gynäkologen und 1 Brustchirurg oder Brustchirurgin.

Schritt B1: gegenwärtige adjuvante Behandlung

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erhielten 76 % der 400 Patientinnen und Patienten eine adjuvante Behandlung. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt B2: adjuvante Behandlung abgeschlossen und unter Beobachtung

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung hatten 20 % der 400 Patientinnen und Patienten eine adjuvante Behandlung abgeschlossen und befanden sich unter Beobachtung. Der pU multipliziert diesen Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt B1.

Schritt B3: Summe

Der pU summiert in Schritt B3 die Patientenzahlen aus den Schritten B1 und B2.

Schritt B4: hohes Rezidivrisiko

Dem pU zufolge wiesen 21 der 400 (5,25 %) Patientinnen und Patienten ein hohes Rezidivrisiko gemäß den Einschlusskriterien der MONARCH-E-Studie auf. Ein hohes Rezidivrisiko lag demnach vor bei

- einem pathologischen Tumorbefall von ≥ 4 ipsilateralen axillären Lymphknoten (ALN) oder
- einem pathologischen Tumorbefall von 1 bis 3 ipsilateralen ALN und mindestens 1 der folgenden Kriterien:
 - Grad-3-Tumor definiert durch einen kombinierten Score von mindestens 8 durch das modifizierte Bloom-Richardson-Grading-System
 - pathologische Primärtumorgröße ≥ 5 cm
 - Ki67-Index ≥ 20 %.

Der pU multipliziert den oben genannten Anteilswert mit dem Ergebnis aus Schritt B3.

Schritte B5a (prä- und perimenopausal) und B5b (postmenopausal)

Der pU nimmt eine Aufteilung in prä- und perimenopausale Patientinnen (Schritt B5a: 48 %) und postmenopausale Patientinnen (Schritt B5b: 52 %) vor.

Schritte B6a und B6b: Patientinnen in der GKV

Der pU veranschlagt einen erwarteten GKV-Anteil unter den Betroffenen von 88,18 % [17] und multipliziert diesen in Schritt B6a mit der Patientenzahl aus Schritt B5a und in Schritt B6b mit der Patientenzahl aus Schritt B5b. Die Ergebnisse (Schritt B6a: 4130 Patientinnen; Schritt B6b: 4474 Patientinnen) bilden eine obere bzw. untere Grenze der Patientenzahlen für die Fragestellung 1 bzw. 2 (siehe Schritt 3).

Schritt B7: Summe, Anteilswert für Männer

Der pU summiert die Patientenzahlen aus den Schritten B6a und B6b und multipliziert das Ergebnis mit einem Anteilswert von 1 % für Männer (siehe Schritt A8). Das Ergebnis (86 Patienten) bildet die obere Grenze der Patientenzahlen für die Fragestellung 3 (siehe Schritt 3).

Schritt 3: Spannen

Der pU berücksichtigt die Patientenzahlen aus beiden Ansätzen, indem er wie folgt Spannen bildet:

- 2363 (Schritt A7a) bis 4130 (Schritt B6a) prä- und perimenopausale Frauen (Fragestellung 1),
- 4474 (Schritt B6b) bis 5219 (Schritt A7b) postmenopausale Frauen (Fragestellung 2) und
- 76 (Schritt A8) bis 86 (Schritt B7) Männer (Fragestellung 3)

in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten ist rechnerisch und methodisch teilweise nicht nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen bzw. Patienten je Fragestellung mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

Zu Schritt 1: 5-Jahres-Prävalenz

Es ist unklar, weshalb der pU die 5-Jahres-Prävalenz des Brustkrebs heranzieht. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass die überwiegende Anzahl dieser Patientinnen nicht (mehr) für eine adjuvante Behandlung mit Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie infrage kommt.

Zu Schritten 2 sowie A1 bis A5b2: IQVIA-Datenbank

Der pU liefert keine Angaben zur Selektion der Ärztinnen und Ärzte für das Ärztepanel sowie zur Selektion der Patientinnen und Patienten für die IQVIA-Datenbank. Es ist daher unklar,

inwieweit die daraus ermittelten Anteilswerte denjenigen in der Gesamtpopulation der Patientinnen mit Brustkrebs in Deutschland entsprechen.

Zu Schritten A1, A3b, A4a1 bis A5b2 und B4 bis B5b: unklare Herleitung der Anteilswerte

Für die Schritte A1, A3b, A4a1 bis A5b2 und B4 bis B5b konnten die vom pU herangezogenen Anteilswerte nicht auf Basis der Quellen [16,19] nachvollzogen werden. Auch stellt der pU die Herleitung der Anteilswerte nicht dar.

Insbesondere der Anteilswert zu einem hohen Rezidivrisiko in Schritt B4 (5,25 %) ist mit Unsicherheit behaftet. In der hierzu vom pU angeführten Quelle [19] ist für die gesamte Stichprobe – also ohne Beschränkung auf Deutschland – angegeben, dass von 2447 Patientinnen und Patienten 393 (16,1 %, eigene Berechnung) die vom pU angegebenen Kriterien für ein hohes Rezidivrisiko erfüllten. Der Quelle ist außerdem zu entnehmen, dass die 100 deutschen Ärztinnen und Ärzte im Mittel schätzten, dass bei 25 % der Fallzahlen bei frühem Brustkrebs ein hohes Rezidivrisiko vorliegt.

Zu Schritten A8 und B7: Anteilswert für Männer

Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert 1 % für Männer, der sich auf alle Neuerkrankungen des Brustkrebs bezieht, auf die Fälle mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko übertragbar ist.

Zu Schritten B1 bis B5b: Adelphi-Studie

Die Selektion der Ärztinnen und Ärzte für das Ärztepanel sowie der Patientinnen und Patienten ist – wie bereits zu den Schritten 2 sowie A1 bis A5b2 (IQVIA-Datenbank) beschrieben – auch für die Adelphi-Studie unklar. Zusätzlich ist der Quelle [19] zu entnehmen, dass die Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt war, deren primärer Brusttumor operiert wurde und die eine adjuvante Therapie erhielten bzw. erhalten hatten. Daher ist unklar, inwieweit die Anteilswerte dieser Population auf alle Patientinnen, deren Brustkrebs HR+ und HER2– ist (keine Einschränkung auf Patientinnen mit Operation des primären Brusttumors und adjuvanter Therapie), übertragbar sind.

Zu Schritt B2: adjuvante Behandlung abgeschlossen und unter Beobachtung

Es ist unklar, weshalb der pU den Anteilswert von 20 % der Patientinnen und Patienten, die eine adjuvante Behandlung abgeschlossen hatten und sich unter Beobachtung befanden, mit dem Ergebnis aus Schritt B1 (Patientinnen mit gegenwärtiger adjuvanter Behandlung) multipliziert. Der Quelle [19] ist zu entnehmen, dass sich der Anteilswert nicht auf die letztgenannte Patientengruppe bezieht, sondern auf die Gesamtheit der 400 Patientinnen und Patienten.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 31 in Verbindung mit Tabelle 32.

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

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

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

Für prämenopausale Frauen (Fragestellung 1) hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion).

Für postmenopausale Frauen (Fragestellung 2) hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Letrozol) allein, ggf. Tamoxifen, falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind, oder
- ein Aromataseinhibitor (Anastrozol oder Exemestan) in Sequenz nach Tamoxifen.

Für Männer (Fragestellung 3) hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Tamoxifen.

Der pU liefert Angaben separat je Wirkstoff, ohne sie bei Kombinationstherapien zusammenzuführen. In der vorliegenden Bewertung erfolgt für die zweckmäßige Vergleichstherapie je Kombinationstherapie eine Berücksichtigung der zugehörigen Wirkstoffe und Angaben des pU. Der pU berücksichtigt für die Ausschaltung der Ovarialfunktion die Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Analoga Goserelin und Leuprorelin.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [11,20-25]. Der pU listet für die einzelnen Wirkstoffe die empfohlene Behandlungsdauer gemäß Fachinformation auf:

- Die Einnahme von Abemaciclib [11] sollte ohne Unterbrechung für bis zu 2 Jahre erfolgen.
- Für Tamoxifen [23] bleibt die optimale Dauer der Therapie zu untersuchen, wobei in der adjuvanten Behandlung des frühen HR-positiven Brustkrebs die empfohlene Behandlungsdauer mindestens 5 Jahre beträgt.
- Für Anastrozol [20] beträgt die empfohlene Behandlungsdauer ggf. inklusive voriger endokriner Behandlung 5 Jahre.
- Für Letrozol [22] sollte die Behandlung für bis zu 5 Jahre erfolgen.
- Für Exemestan [21] sollte die Behandlung inklusive voriger Behandlung mit Tamoxifen für bis zu 5 Jahre erfolgen.

Für die beiden GnRH-Analoga Goserelin [25] und Leuprorelin [24] ist keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [11,20-25].

Der pU berechnet jeglichen Verbrauch ohne Verwurf. Für Abemaciclib entsteht jedoch wegen der begrenzten Behandlungsdauer (2 Jahre – siehe Abschnitt 3.2.1) Verwurf, der in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt wird. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt es unterschiedliche Angaben zur Behandlungsdauer (bis zu 5 Jahre, exakt 5 Jahre, mindestens 5 Jahre – siehe Abschnitt 3.2.1). Daher erfolgt die vorliegende Bewertung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung von Verwurf bei einer Behandlungsdauer von 5 Jahren.

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 [23]. Der Fachinformation ist zusätzlich zu entnehmen, dass die Dosierung im Allgemeinen bei bis zu 40 mg täglich liegt. In diesem Fall kann der Verbrauch 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 von Abemaciclib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2022 wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Tamoxifen, Leuprorelin und Goserelin geben den korrekten Stand der Lauer-Taxe zum Abfragedatum 28.01.2022 wieder.

Die Angaben des pU zu folgenden Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben nicht korrekt den Stand der Lauer-Taxe zum Abfragedatum 28.01.2022 wieder: Für Anastrozol,

Exemestan und Letrozol gibt der pU nicht den Festbetrag gemäß oben angegebenem Abfragedatum an. Es ergeben sich für Anastrozol, Exemestan und Letrozol jeweils höhere Festbeträge. Bei Anastrozol steht zudem eine wirtschaftlichere Packungsgröße zur Verfügung als die vom pU herangezogene.

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 [26], Ribociclib [27] und Neratinib [28].

Es ist zu beachten, dass Kosten verschiedener Kontrolluntersuchungen anfallen, beispielsweise die Überwachung des Blutbilds bei Tamoxifen [23] sowie zumindest im 1. Behandlungsjahr bei Abemaciclib [11].

Für die übrigen Wirkstoffe stimmt das Vorgehen des pU, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu veranschlagen, mit den Angaben in den Fachinformationen [20-22,24,25] überein.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 33 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten.

Der pU ermittelt für Abemaciclib Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr in Höhe von 23 637,44 €. Diese sind wegen des unberücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es entstehen weitere Kosten für eine endokrine Therapie, zu denen der pU keine expliziten Angaben macht.

Für Tamoxifen sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr für die Dosis von 20 mg täglich als untere Grenze unabhängig von Verwurf in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [23] 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 Anastrozol, Goserelin und Leuprorelin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin sowohl mit als auch ohne Berücksichtigung von Verwurf (in der Größenordnung) plausibel.

Für Letrozol sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin unabhängig von Verwurf unterschätzt, da der pU offenbar – abweichend von seinen Angaben zum Verbrauch – für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nur 1 Packung pro Patientin pro Jahr veranschlagt.

Für Exemestan sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin ohne Veranschlagung von Verwurf in der Größenordnung plausibel. Im Vergleich zur Veranschlagung von Verwurf ist die Angabe des pU unterschätzt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Laut pU ist Abemaciclib der erste zugelassene Cyclinabhängige-Kinase(CDK)4/6-Inhibitor für die adjuvante Therapie des Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Risiko eines Rezidivs und ergänzt die bisherige endokrine Standardtherapie. Dem pU zufolge kann trotz des hohen therapeutischen Bedarfs derzeit jedoch nicht abgeschätzt werden, wie sich die Präferenz der Patientinnen in der therapeutischen Praxis anteilig darstellen wird. Der pU rechnet nicht mit einem grundsätzlichen Ausschluss relevanter Patientengruppen aufgrund von Kontraindikationen. Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Abemaciclib ist in Kombination mit einer endokrinen Therapie angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor-2(HER2)-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Abemaciclib sind je nach Menopausenstatus und Geschlecht unterschiedlich.

Tabelle 31 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 31: Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko			
1	prämenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen (ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	postmenopausale Frauen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anastrozol oder ▪ Letrozol oder ▪ ggf. Tamoxifen, wenn Aromatasehemmer nicht geeignet sind oder ▪ Anastrozol oder ▪ Exemestan ▪ in Sequenz nach Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
3	Männer	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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 und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 32: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen bzw. Patienten	Kommentar
Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie als adjuvante Behandlung	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko, davon	-	-
	prämenopausale Frauen (Fragestellung 1) ^a	2363–4130 ^b	Die Angaben sind aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einschluss prävalenter Patientinnen, für die eine adjuvante Behandlung nicht (mehr) infrage kommt ▪ unklare Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulationen auf die Gesamtpopulation der Patientinnen in Deutschland ▪ Anteilswerte konnten nicht auf Basis der Quellen nachvollzogen werden.
	postmenopausale Frauen (Fragestellung 2)	4474–5219 ^b	
	Männer (Fragestellung 3)	76–86 ^b	Die Angabe ist aus den folgenden maßgeblichen Gründen mit Unsicherheit behaftet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Herleitung basiert auf derjenigen für die Fragestellungen 1 und 2, sodass die dazu angegebenen Unsicherheiten auch eine Unsicherheit für die Fragestellung 3 bedingen. ▪ Der pU veranschlagt für Männer einen Anteilswert von 1 %, der für alle Neuerkrankungen des Brustkrebs berichtet wird und dessen Übertragbarkeit auf die Fälle mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko unklar ist.
<p>a. Der pU schließt perimenopausale Patientinnen entsprechend der Zulassungsstudie MONARCH-E in diese Gruppe ein.</p> <p>b. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 33: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient 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 Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Abemaciclib ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko	23 637,44	0	0	23 637,44	Die Arzneimittelkosten für Abemaciclib sind aufgrund des unberücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Es entstehen weitere Kosten für eine endokrine Therapie, zu denen der pU keine expliziten Angaben macht.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Tamoxifen ggf. zusätzlich mit einer Ausschaltung der Ovarialfunktion ^c :	prämenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (Fragestellung 1)	72,12	0	0	72,12	Für Tamoxifen sind die Arzneimittelkosten als untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [23] angegebenen höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Die Angaben für Leuprorelin sind plausibel und für Goserelin in der Größenordnung plausibel.
Goserelin ^d		+ 2237,26 bzw.	+ 0	+ 0	+ 2237,26 bzw.	
Leuprorelin ^d		+ 1851,84	+ 0	+ 0	+ 1851,84	

Tabelle 33: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient 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	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Anastrozol ggf. + Tamoxifen ^e	postmenopausale Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (Fragestellung 2)	184,39 + 72,12	0 + 0	0 + 0	184,39 + 72,12	Für Anastrozol sind die Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel. Für Tamoxifen sind die Arzneimittelkosten als untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [23] angegebenen höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Letrozol		51,86	0	0	51,86	Die Jahrestherapiekosten sind unterschätzt, da sie auf nur 1 Packung pro Patientin pro Jahr basieren.
Tamoxifen ^f		72,12	0	0	72,12	Für Tamoxifen sind die Arzneimittelkosten als untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [23] angegebenen höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an

Tabelle 33: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient 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	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Exemestan + Tamoxifen ^e	siehe vorige Seite	413,70 + 72,12	0 + 0	0 + 0	413,70 + 72,12	Für Exemestan sind die Jahrestherapiekosten ohne Veranschlagung von Verwurf in der Größenordnung plausibel. Unter Berücksichtigung von Verwurf sind sie unterschätzt. Für Tamoxifen sind die Arzneimittelkosten als untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [23] angegebenen höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
Tamoxifen	Männer mit HR-positivem, HER2-negativem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko (Fragestellung 3)	72,12	0	0	72,12	Die Arzneimittelkosten sind als untere Grenze in der Größenordnung plausibel. Bei Berücksichtigung der zusätzlich in der Fachinformation [23] angegebenen höheren Dosis entsteht eine obere Grenze mit entsprechend höheren Arzneimittelkosten. Es fallen vom pU nicht veranschlagte Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.
<p>a. Angaben des pU b. Abemaciclib wird in Kombination mit einer endokrinen Therapie angewendet. c. Die zugehörigen Kosten fallen nicht an, wenn stattdessen eine Ausschaltung der Ovarialfunktion mittels Ovariectomie vorliegt. d. Für die Ausschaltung der Ovarialfunktion berücksichtigt der pU die Wirkstoffe Goserelin und Leuprorelin. e. als erster Wirkstoff in Sequenz f. falls Aromataseinhibitoren nicht geeignet sind</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; HR: Hormonrezeptor; 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.

„Die Darstellung der Anforderungen erfolgt zusammengefasst aus der FI.

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

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

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

Brustkrebs im frühen Stadium

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

Fortgeschrittener oder metastasierter Brustkrebs

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

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

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

Cytochrom (CYP)3A4-Inhibitoren

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen (siehe jeweils FI)

Ältere Patientinnen und Patienten

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eingeschränkte Leberfunktion

Kinder und Jugendliche

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Venöse Thromboembolie

Erhöhte Aminotransferasen

Diarrhö

ILD / Pneumonitis

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren

Viszerale Krise

Lactose

Natrium

Wechselwirkungen (WW) mit anderen Arzneimitteln und sonstige WW

Abemaciclib wird überwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

CYP3A4-Induktoren

Arzneimittel, die Substrate von Transportern sind

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

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

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

*Fertilität**Verkehrstüchtigkeit*

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

NW

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

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

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

5 Literatur

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

1. 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>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Eli Lilly and Company. monarchE: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High Risk, Node Positive, Early Stage, Hormone Receptor Positive, Human Epidermal receptor 2 Negative, Breast Cancer; study 13Y-MC-JPCF; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
4. Eli Lilly. Endocrine Therapy With or Without Abemaciclib (LY2835219) Following Surgery in Participants With Breast Cancer (monarchE) [online]. 2022 [Zugriff: 15.07.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155997>.
5. Eli Lilly. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Abemaciclib Combined with Standard Adjuvant Endocrine Therapy versus Standard Adjuvant Endocrine Therapy Alone in Patients with High-Risk, Node-Positive, Early-Stage, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Receptor 2-Negative, Breast Cancer [online]. [Zugriff: 11.07.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004362-26.
6. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1571-1581. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.015>.
7. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020; 38(34): 3987-3998. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.02514>.
8. Royce M, Osgood C, Mulkey F et al. FDA Approval Summary: Abemaciclib With Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2022; 40(11): 1155-1162. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.02742>.
9. European Medicines Agency. Verzenios; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 04.07.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2022 — Dec 20 [online]. 2021 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1419>.
11. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Verzenios 50 mg / 100 mg / 150 mg Filmtabletten. April. 2022.
12. Pan H, Gray R, Braybrooke J et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med 2017; 377(19): 1836-1846. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>.
13. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
15. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today: Estimated number of cases breast, females, all ages [online]. 2022 [Zugriff: 04.01.2022]. URL: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=908_276&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=0&include_nmhc=0&include_nmhc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Atrue%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_list=8,40,112,56,70,100,191,196,203,208,233,246,250,276,300,348,352,372,380,428,440,442,470,499,807,578,616,620,498,642,643,688,703,705,724,752,756,528,804,826&population_group_globocan_id=908#collapse-group-0-4.
16. Iqvia. Oncology Dynamics: Breast Cancer Treatment Insights Study. Prepared by IQVIA for Lilly Deutschland GmbH. Version 1.2. 2020.
17. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: Dezember [online]. 2021 [Zugriff: 21.03.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q3/Booklet_GKV-Kennzahlen_2021-12_P210193_barrierefrei.pdf.
18. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018; 13. Ausgabe. Kapitel 3.17 Brustdrüse - ICD-10 C50 [online]. 2021 [Zugriff: 28.02.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c50_brust.pdf?__blob=publicationFile.
19. Adelphi. HR+/HER2- Early Breast Cancer DSP report v7.0. Februar. 2021.

20. Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals. Fachinformation Arimidex 1 mg Filmtabletten. Dezember. 2020.
21. Pfizer Pharma. Fachinformation Aromasin 25 mg überzogene Tabletten. Mai. 2021.
22. Novartis Pharma. Fachinformation Femara 2,5 mg Filmtabletten. Januar. 2021.
23. ratiopharm. Fachinformation Tamoxifen-ratiopharm 20 mg Tabletten. April. 2021.
24. Takeda. Fachinformation Enantone-Gyn Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel. Juni. 2021.
25. Astra Zeneca. Fachinformation Zoladex 3,6 mg. April. 2015.
26. 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. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5642/2019-03-22_AM-RL-XII_Palbociclib_D-395_TrG.pdf.
27. 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: 28.02.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6812/2020-08-20_AM-RL-XII_Ribociclib_D-518-TrG.pdf.
28. 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. 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 Verzenios OR Verzenio OR LY2835219 OR LY-2835219 OR (LY 2835219))

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 LY2835219 OR LY-2835219 OR LY 2835219)

Anhang B Fragestellung 1 (prämenopausale Frauen)

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

B.1.1 Mortalität

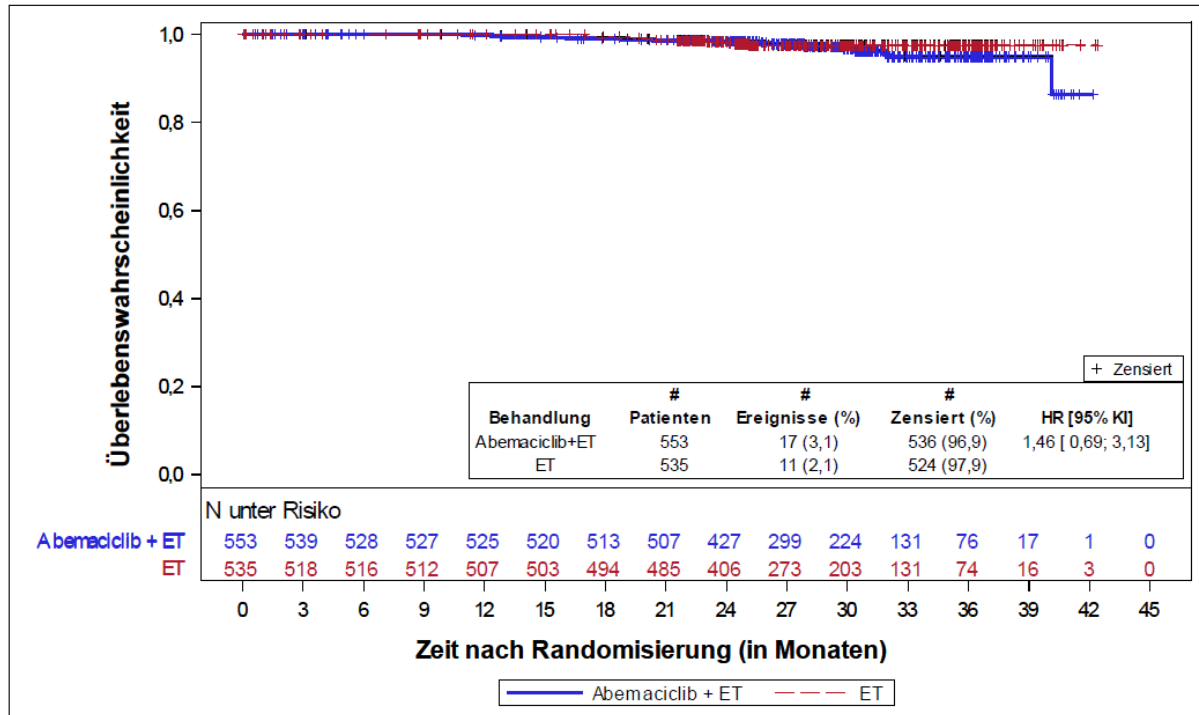


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 1

B.1.2 Morbidität

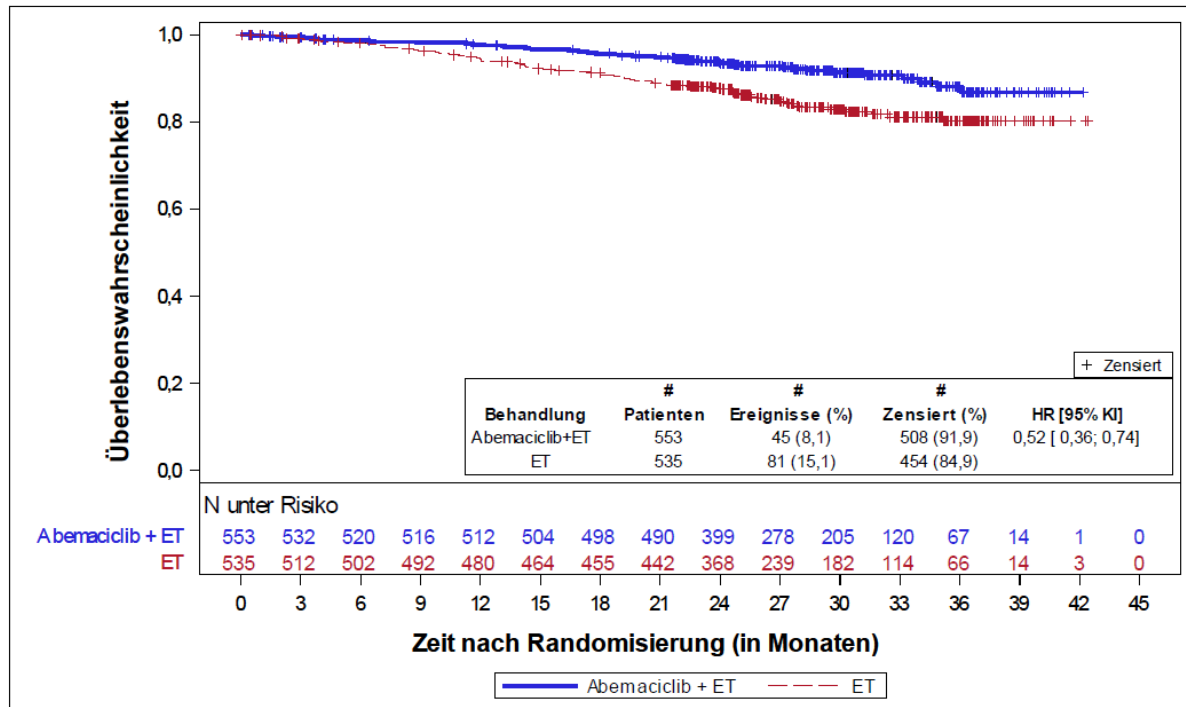


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Fragestellung 1

B.1.3 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. 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 (z. B. 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 wurde vom pU keine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, vorgelegt.

Tabelle 34: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 553	Endokrine Therapie N = 535
MONARCH-E		
Gesamtrate UEs	543 (98,2)	465 (86,9)
Blood and lymphatic system disorders	184 (33,3)	55 (10,3)
Cardiac disorders	20 (3,6)	15 (2,8)
Ear and labyrinth disorders	27 (4,9)	30 (5,6)
Endocrine disorders	8 (1,4)	20 (3,7)
Eye disorders	78 (14,1)	32 (6,0)
Gastrointestinal disorders	496 (89,7)	177 (33,1)
General disorders and administration site conditions	310 (56,1)	165 (30,8)
Hepatobiliary disorders	33 (6,0)	18 (3,4)
Immune system disorders	11 (2,0)	11 (2,1)
Infections and infestations	299 (54,1)	222 (41,5)
Injury, poisoning and procedural complications	86 (15,6)	69 (12,9)
Investigations	268 (48,5)	99 (18,5)
Metabolism and nutrition disorders	113 (20,4)	51 (9,5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	247 (44,7)	269 (50,3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	19 (3,4)	18 (3,4)
Nervous system disorders	199 (36,0)	152 (28,4)
Psychiatric disorders	107 (19,3)	102 (19,1)
Renal and urinary disorders	37 (6,7)	26 (4,9)
Reproductive system and breast disorders	95 (17,2)	109 (20,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	157 (28,4)	74 (13,8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	220 (39,8)	107 (20,0)
Surgical and medical procedures	31 (5,6)	32 (6,0)
Vascular disorders	186 (33,6)	188 (35,1)
Abdominal distension	15 (2,7)	3 (0,6)
Abdominal pain	136 (24,6)	26 (4,9)
Abdominal pain upper	68 (12,3)	22 (4,1)
Alanine aminotransferase increased	41 (7,4)	27 (5,0)
Alopecia	43 (7,8)	10 (1,9)
Anaemia	101 (18,3)	23 (4,3)
Anxiety	21 (3,8)	25 (4,7)
Arthralgia	106 (19,2)	142 (26,5)
Aspartate aminotransferase increased	42 (7,6)	22 (4,1)
Asthenia	57 (10,3)	22 (4,1)
Back pain	60 (10,8)	68 (12,7)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 553	Endokrine Therapie N = 535
Blood cholesterol increased	10 (1,8)	7 (1,3)
Blood creatinine increased	51 (9,2)	2 (0,4)
Bone pain	6 (1,1)	13 (2,4)
Breast pain	23 (4,2)	20 (3,7)
Cellulitis	15 (2,7)	5 (0,9)
Chills	14 (2,5)	2 (0,4)
Conjunctivitis	10 (1,8)	6 (1,1)
Constipation	78 (14,1)	43 (8,0)
Cough	66 (11,9)	28 (5,2)
Cystitis	19 (3,4)	10 (1,9)
Decreased appetite	49 (8,9)	7 (1,3)
Depression	26 (4,7)	17 (3,2)
Diarrhoea	444 (80,3)	31 (5,8)
Dizziness	46 (8,3)	29 (5,4)
Dry eye	21 (3,8)	7 (1,3)
Dry mouth	13 (2,4)	4 (0,7)
Dry skin	29 (5,2)	15 (2,8)
Dysgeusia	15 (2,7)	1 (0,2)
Dyspepsia	55 (9,9)	14 (2,6)
Dyspnoea	34 (6,1)	11 (2,1)
Eczema	5 (0,9)	14 (2,6)
Erythema	13 (2,4)	3 (0,6)
Fatigue	146 (26,4)	65 (12,1)
Gamma-glutamyltransferase increased	15 (2,7)	5 (0,9)
Gastritis	16 (2,9)	6 (1,1)
Gastroenteritis	15 (2,7)	8 (1,5)
Gastrooesophageal reflux disease	15 (2,7)	8 (1,5)
Haemorrhoids	21 (3,8)	9 (1,7)
Headache	108 (19,5)	92 (17,2)
Hepatic steatosis	13 (2,4)	12 (2,2)
Hot flush	98 (17,7)	123 (23,0)
Hypertension	27 (4,9)	19 (3,6)
Hypertriglyceridaemia	12 (2,2)	7 (1,3)
Hypokalaemia	18 (3,3)	1 (0,2)
Hypothyroidism	7 (1,3)	14 (2,6)
Influenza	29 (5,2)	25 (4,7)
Influenza like illness	40 (7,2)	23 (4,3)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 553	Endokrine Therapie N = 535
Insomnia	48 (8,7)	46 (8,6)
Lacrimation increased	28 (5,1)	1 (0,2)
Leukopenia	53 (9,6)	8 (1,5)
Lymphocyte count decreased	57 (10,3)	15 (2,8)
Lymphoedema	78 (14,1)	52 (9,7)
Lymphopenia	19 (3,4)	6 (1,1)
Malaise	24 (4,3)	9 (1,7)
Mucosal inflammation	12 (2,2)	3 (0,6)
Muscle spasms	36 (6,5)	30 (5,6)
Musculoskeletal chest pain	12 (2,2)	12 (2,2)
Myalgia	39 (7,1)	30 (5,6)
Nail disorder	15 (2,7)	2 (0,4)
Nasopharyngitis	82 (14,8)	52 (9,7)
Nausea	154 (27,8)	40 (7,5)
Neck pain	12 (2,2)	6 (1,1)
Neuropathy peripheral	10 (1,8)	9 (1,7)
Neutropenia	104 (18,8)	17 (3,2)
Neutrophil count decreased	138 (25,0)	22 (4,1)
Oedema	10 (1,8)	2 (0,4)
Oedema peripheral	43 (7,8)	22 (4,1)
Onychoclasia	14 (2,5)	4 (0,7)
Oropharyngeal pain	24 (4,3)	14 (2,6)
Osteoporosis	10 (1,8)	9 (1,7)
Pain	14 (2,5)	8 (1,5)
Pain in extremity	55 (9,9)	52 (9,7)
Peripheral sensory neuropathy	12 (2,2)	11 (2,1)
Peripheral swelling	10 (1,8)	9 (1,7)
Platelet count decreased	38 (6,9)	8 (1,5)
Pneumonia	12 (2,2)	5 (0,9)
Procedural pain	20 (3,6)	10 (1,9)
Productive cough	11 (2,0)	3 (0,6)
Pruritus	51 (9,2)	20 (3,7)
Pyrexia	58 (10,5)	25 (4,7)
Rash	44 (8,0)	17 (3,2)
Rectal haemorrhage	11 (2,0)	2 (0,4)
Rhinitis allergic	16 (2,9)	10 (1,9)
Sinusitis	20 (3,6)	7 (1,3)

Tabelle 34: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 553	Endokrine Therapie N = 535
Skin infection	11 (2,0)	5 (0,9)
Stomatitis	48 (8,7)	11 (2,1)
Thrombocytopenia	18 (3,3)	7 (1,3)
Toothache	15 (2,7)	7 (1,3)
Upper respiratory tract infection	46 (8,3)	44 (8,2)
Urinary tract infection	48 (8,7)	22 (4,1)
Urticaria	11 (2,0)	3 (0,6)
Vaginal discharge	7 (1,3)	21 (3,9)
Vaginal infection	14 (2,5)	7 (1,3)
Vertigo	15 (2,7)	11 (2,1)
Vitamin D deficiency	8 (1,4)	13 (2,4)
Vomiting	82 (14,8)	15 (2,8)
Vulvovaginal dryness	20 (3,6)	19 (3,6)
Weight decreased	10 (1,8)	5 (0,9)
Weight increased	12 (2,2)	9 (1,7)
White blood cell count decreased	140 (25,3)	31 (5,8)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind

b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen

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

Tabelle 35: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 553	Endokrine Therapie N = 535
MONARCH-E		
Gesamtrate SUEs	63 (11,4)	39 (7,3)
Infections and infestations	18 (3,3)	10 (1,9)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 36: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 1: prämenopausale Frauen)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 553	Endokrine Therapie N = 535
MONARCH-E		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	244 (44,1)	73 (13,6)
Blood and lymphatic system disorders	62 (11,2)	8 (1,5)
Gastrointestinal disorders	40 (7,2)	4 (0,7)
Infections and infestations	21 (3,8)	10 (1,9)
Investigations	105 (19,0)	9 (1,7)
Metabolism and nutrition disorders	11 (2,0)	5 (0,9)
Vascular disorders	10 (1,8)	9 (1,7)
Alanine aminotransferase increased	11 (2,0)	1 (0,2)
Aspartate aminotransferase increased	10 (1,8)	1 (0,2)
Diarrhoea	30 (5,4)	2 (0,4)
Leukopenia	14 (2,5)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	24 (4,3)	0 (0)
Neutropenia	42 (7,6)	6 (1,1)
Neutrophil count decreased	57 (10,3)	5 (0,9)
White blood cell count decreased	44 (8,0)	5 (0,9)
a. Ereignisse die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

B.1.4 Folgetherapien

Tabelle 37: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Studie MONARCH-E)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 2808	Endokrine Therapie N = 2829
Studie MONARCH-E		
chirurgische Eingriffe	32 (1,1)	50 (1,8)
Strahlentherapie	43 (1,5)	65 (2,3)
Systemische Therapie		
insgesamt	2231 (79,5)	2235 (79,0)
Chemotherapie	92 (3,3)	106 (3,7)
endokrine Therapie	2173 (77,4)	2171 (76,7)
a. Folgetherapien nach Abschluss der 2-jährigen Studientherapiephase. Angaben basieren auf der ITT Population der gesamten Studienpopulation. Angaben zu den einzelnen Fragestellungen sind nicht verfügbar.		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhang C Fragestellung 2 (postmenopausale Frauen)

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

C.1.1 Mortalität

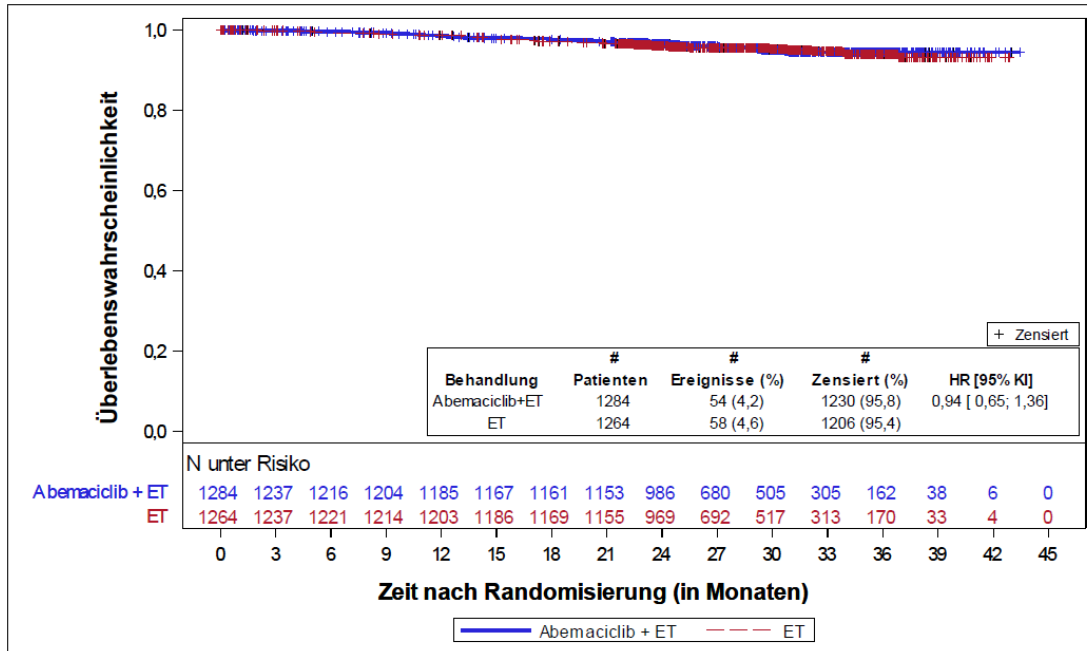


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 2

C.1.2 Morbidität

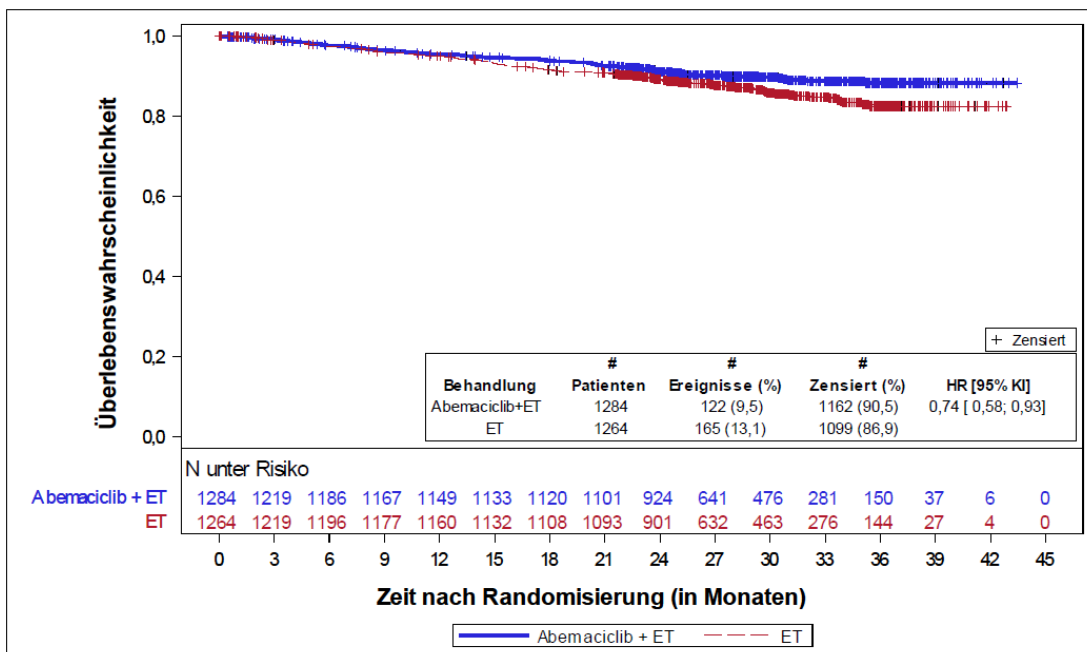


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt krankheitsfreies Überleben, Fragestellung 2

C.1.3 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. 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 (z. B. 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 wurde vom pU keine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, vorgelegt.

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
MONARCH-E		
Gesamtrate UEs^x	1260 (98,2)	1119 (88,5)
Blood and lymphatic system disorders	587 (45,8)	113 (8,9)
Cardiac disorders	90 (7,0)	58 (4,6)
Ear and labyrinth disorders	51 (4,0)	56 (4,4)
Endocrine disorders	24 (1,9)	31 (2,5)
Eye disorders	195 (15,2)	66 (5,2)
Gastrointestinal disorders	1142 (89,0)	408 (32,3)
General disorders and administration site conditions	713 (55,6)	406 (32,1)
Hepatobiliary disorders	60 (4,7)	54 (4,3)
Immune system disorders	30 (2,3)	30 (2,4)
Infections and infestations	600 (46,8)	462 (36,5)
Injury, poisoning and procedural complications	217 (16,9)	184 (14,5)
Investigations	621 (48,4)	275 (21,7)
Metabolism and nutrition disorders	358 (27,9)	202 (16,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	624 (48,6)	744 (58,8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	37 (2,9)	36 (2,8)
Nervous system disorders	494 (38,5)	344 (27,2)
Psychiatric disorders	202 (15,7)	214 (16,9)
Renal and urinary disorders	99 (7,7)	69 (5,5)
Reproductive system and breast disorders	121 (9,4)	166 (13,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	373 (29,1)	249 (19,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	506 (39,4)	279 (22,1)
Surgical and medical procedures	66 (5,1)	71 (5,6)
Vascular disorders	386 (30,1)	370 (29,2)
Abdominal discomfort	19 (1,5)	7 (0,6)
Abdominal distension	33 (2,6)	11 (0,9)
Abdominal pain	311 (24,2)	62 (4,9)
Abdominal pain upper	124 (9,7)	44 (3,5)
Alanine aminotransferase increased	154 (12,0)	67 (5,3)
Alopecia	150 (11,7)	34 (2,7)
Anaemia	329 (25,6)	46 (3,6)
Anxiety	36 (2,8)	55 (4,3)
Arthralgia	342 (26,7)	488 (38,6)
Arthritis	11 (0,9)	18 (1,4)

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
Aspartate aminotransferase increased	146 (11,4)	65 (5,1)
Asthenia	146 (11,4)	67 (5,3)
Axillary pain	24 (1,9)	18 (1,4)
Back pain	114 (8,9)	148 (11,7)
Blood alkaline phosphatase increased	59 (4,6)	39 (3,1)
Blood bilirubin increased	17 (1,3)	8 (0,6)
Blood cholesterol increased	14 (1,1)	21 (1,7)
Blood creatinine increased	150 (11,7)	14 (1,1)
Bone pain	32 (2,5)	48 (3,8)
Breast pain	42 (3,3)	57 (4,5)
Bronchitis	24 (1,9)	28 (2,2)
COVID-19	33 (2,6)	8 (0,6)
Cataract	25 (1,9)	11 (0,9)
Cellulitis	27 (2,1)	20 (1,6)
Chest pain	27 (2,1)	25 (2,0)
Chills	19 (1,5)	10 (0,8)
Conjunctivitis	22 (1,7)	13 (1,0)
Constipation	152 (11,8)	70 (5,5)
Contusion	21 (1,6)	18 (1,4)
Cough	185 (14,4)	111 (8,8)
Cystitis	37 (2,9)	32 (2,5)
Decreased appetite	163 (12,7)	41 (3,2)
Deep vein thrombosis	21 (1,6)	2 (0,2)
Dehydration	26 (2,0)	3 (0,2)
Depression	50 (3,9)	49 (3,9)
Dermatitis	18 (1,4)	7 (0,6)
Diarrhoea	1059 (82,5)	110 (8,7)
Dizziness	137 (10,7)	83 (6,6)
Dry eye	38 (3,0)	11 (0,9)
Dry mouth	45 (3,5)	16 (1,3)
Dry skin	51 (4,0)	25 (2,0)
Dysgeusia	60 (4,7)	5 (0,4)
Dyspepsia	96 (7,5)	31 (2,5)
Dyspnoea	93 (7,2)	51 (4,0)
Dysuria	24 (1,9)	13 (1,0)
Eczema	13 (1,0)	16 (1,3)

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
Epistaxis	23 (1,8)	3 (0,2)
Erythema	17 (1,3)	16 (1,3)
Fall	44 (3,4)	28 (2,2)
Fatigue	394 (30,7)	149 (11,8)
Flatulence	42 (3,3)	8 (0,6)
Gamma-glutamyltransferase increased	42 (3,3)	16 (1,3)
Gastritis	30 (2,3)	21 (1,7)
Gastroenteritis	18 (1,4)	13 (1,0)
Gastrointestinal pain	17 (1,3)	0 (0)
Gastrooesophageal reflux disease	41 (3,2)	23 (1,8)
Haemorrhoids	27 (2,1)	14 (1,1)
Headache	222 (17,3)	147 (11,6)
Hepatic steatosis	23 (1,8)	22 (1,7)
Herpes zoster	23 (1,8)	23 (1,8)
Hot flush	143 (11,1)	214 (16,9)
Hypercalcaemia	27 (2,1)	17 (1,3)
Hypercholesterolaemia	15 (1,2)	24 (1,9)
Hyperglycaemia	20 (1,6)	29 (2,3)
Hyperhidrosis	17 (1,3)	21 (1,7)
Hyperkalaemia	14 (1,1)	6 (0,5)
Hypersensitivity	13 (1,0)	11 (0,9)
Hypertension	55 (4,3)	71 (5,6)
Hypertriglyceridaemia	22 (1,7)	28 (2,2)
Hyperuricaemia	20 (1,6)	10 (0,8)
Hypoalbuminaemia	14 (1,1)	6 (0,5)
Hypokalaemia	57 (4,4)	16 (1,3)
Hyponatraemia	19 (1,5)	8 (0,6)
Hypotension	23 (1,8)	7 (0,6)
Hypothyroidism	16 (1,2)	19 (1,5)
Influenza	47 (3,7)	43 (3,4)
Influenza like illness	56 (4,4)	42 (3,3)
Insomnia	94 (7,3)	90 (7,1)
Joint stiffness	12 (0,9)	30 (2,4)
Lacrimation increased	72 (5,6)	5 (0,4)
Leukopenia	186 (14,5)	25 (2,0)
Lymphocyte count decreased	111 (8,7)	29 (2,3)

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
Lymphoedema	153 (11,9)	101 (8,0)
Lymphopenia	68 (5,3)	9 (0,7)
Malaise	33 (2,6)	12 (0,9)
Mastitis	10 (0,8)	17 (1,3)
Memory impairment	17 (1,3)	9 (0,7)
Mucosal inflammation	37 (2,9)	9 (0,7)
Muscle spasms	72 (5,6)	48 (3,8)
Muscular weakness	17 (1,3)	8 (0,6)
Musculoskeletal chest pain	38 (3,0)	29 (2,3)
Musculoskeletal pain	15 (1,2)	24 (1,9)
Musculoskeletal stiffness	16 (1,2)	18 (1,4)
Myalgia	71 (5,5)	82 (6,5)
Nail disorder	23 (1,8)	2 (0,2)
Nasal congestion	17 (1,3)	13 (1,0)
Nasopharyngitis	105 (8,2)	90 (7,1)
Nausea	383 (29,9)	97 (7,7)
Neck pain	27 (2,1)	31 (2,5)
Neuropathy peripheral	39 (3,0)	36 (2,8)
Neutropenia	295 (23,0)	29 (2,3)
Neutrophil count decreased	281 (21,9)	22 (1,7)
Night sweats	10 (0,8)	14 (1,1)
Oedema	16 (1,2)	8 (0,6)
Oedema peripheral	93 (7,2)	48 (3,8)
Onychoclasia	22 (1,7)	3 (0,2)
Oral herpes	16 (1,2)	5 (0,4)
Oropharyngeal pain	49 (3,8)	31 (2,5)
Osteoarthritis	15 (1,2)	24 (1,9)
Osteopenia	20 (1,6)	26 (2,1)
Osteoporosis	30 (2,3)	47 (3,7)
Pain	29 (2,3)	31 (2,5)
Pain in extremity	126 (9,8)	140 (11,1)
Palpitations	27 (2,1)	12 (0,9)
Paraesthesia	31 (2,4)	30 (2,4)
Paronychia	15 (1,2)	4 (0,3)
Peripheral sensory neuropathy	16 (1,2)	13 (1,0)
Peripheral swelling	30 (2,3)	25 (2,0)

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
Platelet count decreased	116 (9,0)	9 (0,7)
Pneumonia	31 (2,4)	19 (1,5)
Pneumonitis	18 (1,4)	3 (0,2)
Procedural pain	34 (2,7)	25 (2,0)
Productive cough	21 (1,6)	13 (1,0)
Pruritus	107 (8,3)	58 (4,6)
Pyrexia	98 (7,6)	42 (3,3)
Rash	113 (8,8)	37 (2,9)
Rash maculo-papular	22 (1,7)	3 (0,2)
Respiratory tract infection	15 (1,2)	9 (0,7)
Rhinitis allergic	22 (1,7)	23 (1,8)
Sciatica	12 (0,9)	15 (1,2)
Seroma	16 (1,2)	5 (0,4)
Sinusitis	30 (2,3)	32 (2,5)
Stomatitis	68 (5,3)	12 (0,9)
Syncope	14 (1,1)	8 (0,6)
Taste disorder	21 (1,6)	2 (0,2)
Tendonitis	9 (0,7)	18 (1,4)
Thrombocytopenia	86 (6,7)	9 (0,7)
Tooth extraction	8 (0,6)	13 (1,0)
Toothache	18 (1,4)	19 (1,5)
Tremor	15 (1,2)	7 (0,6)
Trigger finger	12 (0,9)	14 (1,1)
Upper respiratory tract infection	107 (8,3)	88 (7,0)
Urinary tract infection	117 (9,1)	69 (5,5)
Urticaria	13 (1,0)	10 (0,8)
Vertigo	40 (3,1)	27 (2,1)
Viral infection	15 (1,2)	2 (0,2)
Vision blurred	29 (2,3)	10 (0,8)
Vitamin B12 deficiency	16 (1,2)	4 (0,3)
Vitamin D deficiency	16 (1,2)	14 (1,1)
Vomiting	222 (17,3)	53 (4,2)
Vulvovaginal dryness	25 (1,9)	40 (3,2)
Weight decreased	55 (4,3)	15 (1,2)
Weight increased	19 (1,5)	30 (2,4)
White blood cell count decreased	284 (22,1)	50 (4,0)

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen) (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
SOC ^b PT ^b		
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 39: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
SOC ^b PT ^b		
MONARCH-E		
Gesamtrate SUEs	200 (15,6)	123 (9,7)
Cardiac disorders	16 (1,2)	8 (0,6)
Gastrointestinal disorders	31 (2,4)	14 (1,1)
Infections and infestations	69 (5,4)	34 (2,7)
Injury, poisoning and procedural complications	17 (1,3)	15 (1,2)
Nervous system disorders	13 (1,0)	13 (1,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (1,2)	9 (0,7)
Vascular disorders	16 (1,2)	6 (0,5)
Pneumonia	15 (1,2)	7 (0,6)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 40: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 2: postmenopausale Frauen)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 1283	Endokrine Therapie N = 1265
SOC^b		
PT^b		
MONARCH-E		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	645 (50,3)	213 (16,8)
Blood and lymphatic system disorders	209 (16,3)	13 (1,0)
Cardiac disorders	14 (1,1)	11 (0,9)
Eye disorders	14 (1,1)	6 (0,5)
Gastrointestinal disorders	148 (11,5)	18 (1,4)
General disorders and administration site conditions	53 (4,1)	7 (0,6)
Infections and infestations	69 (5,4)	36 (2,8)
Injury, poisoning and procedural complications	16 (1,2)	16 (1,3)
Investigations	246 (19,2)	29 (2,3)
Metabolism and nutrition disorders	64 (5,0)	22 (1,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (1,0)	24 (1,9)
Nervous system disorders	26 (2,0)	17 (1,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	23 (1,8)	10 (0,8)
Surgical and medical procedures	14 (1,1)	9 (0,7)
Vascular disorders	29 (2,3)	30 (2,4)
Alanine aminotransferase increased	35 (2,7)	6 (0,5)
Anaemia	38 (3,0)	5 (0,4)
Aspartate aminotransferase increased	22 (1,7)	4 (0,3)
Diarrhoea	125 (9,7)	2 (0,2)
Fatigue	34 (2,7)	2 (0,2)
Gamma-glutamyltransferase increased	20 (1,6)	5 (0,4)
Hypertension	17 (1,3)	20 (1,6)
Hypokalaemia	18 (1,4)	5 (0,4)
Leukopenia	47 (3,7)	2 (0,4)
Lymphocyte count decreased	42 (3,3)	5 (0,4)
Lymphopenia	22 (1,7)	1 (0,1)
Neutropenia	139 (10,8)	4 (0,3)
Neutrophil count decreased	128 (10,0)	3 (0,2)
Platelet count decreased	13 (1,0)	0 (0)
White blood cell count decreased	98 (7,6)	3 (0,2)
a. Ereignisse die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Fragestellung 3 (Männer)

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

D.1.1 Mortalität

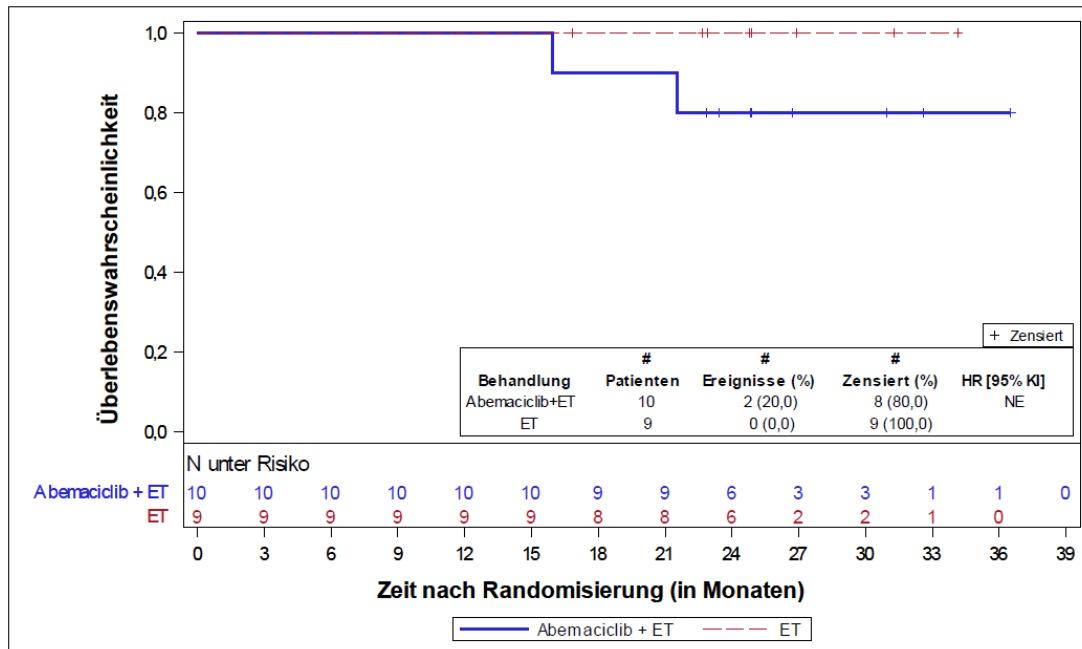


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Gesamtüberleben, Fragestellung 3

D.1.2 Morbidität

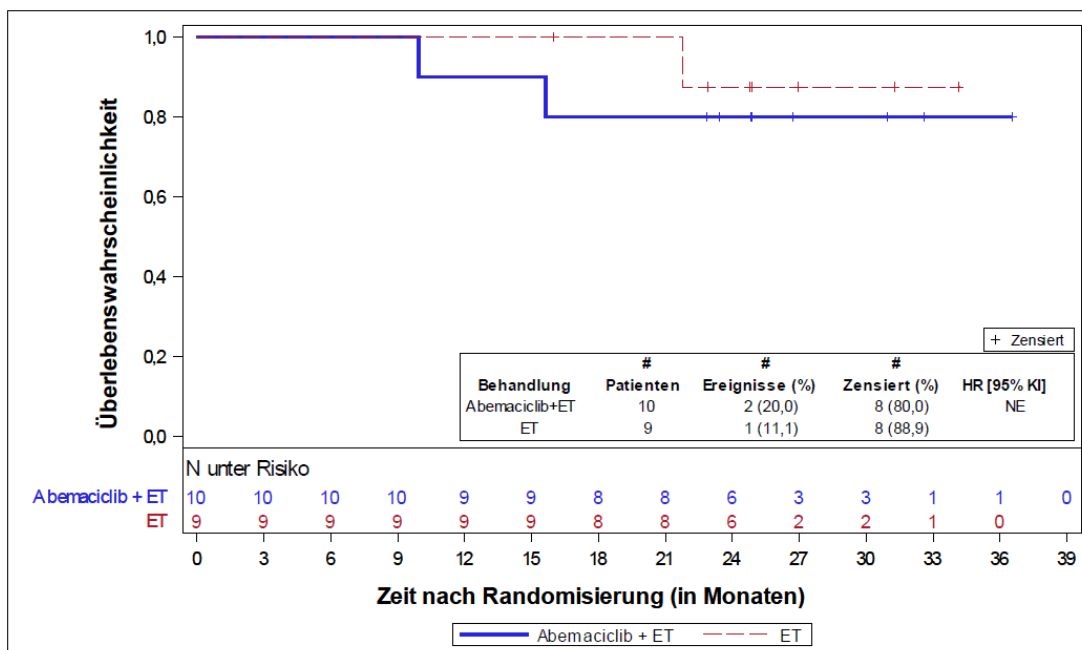


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve, Endpunkt Rezidive, Fragestellung 3

D.1.3 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. 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 Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wurde vom pU keine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, vorgelegt.

Tabelle 41: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 10	Endokrine Therapie N = 9
MONARCH-E		
Gesamtrate UEs^x	10 (100,0)	9 (100,0)
Blood and lymphatic system disorders	3 (30,0)	1 (11,1)
Cardiac disorders	1 (10,0)	2 (22,2)
Ear and labyrinth disorders	1 (10,0)	0 (0)
Endocrine disorders	1 (10,0)	0 (0)
Eye disorders	2 (20,0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	7 (70,0)	1 (11,1)
General disorders and administration site conditions	6 (60,0)	4 (44,4)
Immune system disorders	1 (10,0)	0 (0)
Infections and infestations	4 (40,0)	2 (22,2)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	3 (33,3)
Investigations	5 (50,0)	1 (11,1)
Metabolism and nutrition disorders	4 (40,0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (30,0)	6 (66,7)
Nervous system disorders	2 (20,0)	2 (22,2)
Psychiatric disorders	2 (20,0)	2 (22,2)
Renal and urinary disorders	0 (0)	2 (22,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (60,0)	1 (11,1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (40,0)	1 (11,1)
Surgical and medical procedures	0 (0)	1 (11,1)
Vascular disorders	2 (20,0)	5 (55,6)
Abdominal distension	1 (10,0)	0 (0)
Abdominal pain	1 (10,0)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (10,0)	0 (0)
Anaemia	1 (10,0)	0 (0)
Anxiety	2 (20,0)	0 (0)
Aortic stenosis	0 (0)	1 (11,1)
Arthralgia	1 (10,0)	4 (44,4)
Aspartate aminotransferase increased	1 (10,0)	0 (0)
Atrial fibrillation	0 (0)	2 (22,2)
Blood creatinine increased	2 (20,0)	0 (0)
Blood lactic acid increased	1 (10,0)	0 (0)
Body temperature increased	1 (10,0)	0 (0)
Cataract	1 (10,0)	0 (0)
Cellulitis streptococcal	1 (10,0)	0 (0)

Tabelle 41: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 10	Endokrine Therapie N = 9
Chest discomfort	0 (0)	1 (11,9)
Chest pain	0 (0)	1 (11,1)
Conjunctivitis	1 (10,0)	0 (0)
Constipation	3 (10,0)	0 (0)
Contusion	0 (0)	1 (11,1)
Coronary artery disease	0 (0)	1 (11,1)
Cough	4 (40,0)	0 (0)
Decreased appetite	3 (30,0)	0 (0)
Dermatitis acneiform	1 (10,0)	0 (0)
Diarrhoea	6 (60,0)	0 (0)
Dizziness	0 (0)	1 (11,1)
Dry mouth	2 (20,0)	0 (0)
Dry throat	1 (10,0)	0 (0)
Dyspnoea	2 (20,0)	1 (11,1)
Fatigue	6 (60,0)	3 (33,3)
Finger amputation	0 (0)	1 (11,1)
Flank pain	0 (0)	1 (11,1)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (10,0)	0 (0)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (10,0)	0 (0)
Haematuria	0 (0)	1 (11,1)
Haemoptysis	1 (10,0)	0 (0)
Helicobacter infection	0 (0)	1 (11,1)
Hot flush	1 (10,0)	2 (22,2)
Hyperhidrosis	0 (0)	1 (11,1)
Hyperthyroidism	1 (10,0)	0 (0)
Hypoalbuminaemia	2 (20,0)	0 (0)
Hyponatraemia	2 (20,0)	0 (0)
Hypotension	1 (10,0)	0 (0)
Influenza	1 (10,0)	0 (0)
Influenza like illness	1 (10,0)	0 (0)
Inguinal hernia	1 (10,0)	0 (0)
Insomnia	0 (0)	1 (11,1)
Iron deficiency anaemia	0 (0)	1 (11,1)
Irritability	0 (0)	1 (11,1)
Joint range of motion decreased	0 (0)	1 (11,1)
Joint swelling	1 (10,0)	0 (0)

Tabelle 41: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 10	Endokrine Therapie N = 9
Lacrimation increased	1 (10,0)	0 (0)
Left ventricular dysfunction	0 (0)	1 (11,1)
Libido decreased	0 (0)	1 (11,1)
Lymphangitis	0 (0)	1 (11,1)
Lymphocyte count decreased	1 (10,0)	0 (0)
Lymphoedema	2 (20,0)	2 (22,2)
Mood swings	1 (10,0)	0 (0)
Muscle spasms	0 (0)	1 (11,1)
Musculoskeletal chest pain	0 (0)	2 (22,2)
Myalgia	0 (0)	1 (11,1)
Nasal congestion	1 (10,0)	0 (0)
Nasal dryness	1 (10,0)	0 (0)
Nausea	2 (20,0)	0 (0)
Neck pain	0 (0)	1 (11,1)
Nephrolithiasis	0 (0)	1 (11,1)
Neutropenia	2 (20,0)	0 (0)
Neutrophil count decreased	1 (10,0)	0 (0)
Oedema peripheral	1 (10,0)	1 (11,1)
Oropharyngeal pain	1 (10,0)	0 (0)
Osteopenia	0 (0)	1 (11,1)
Pain in extremity	1 (10,0)	0 (0)
Palpitations	1 (10,0)	2 (22,2)
Peau d'orange	1 (10,0)	0 (0)
Peripheral swelling	1 (10,0)	0 (0)
Platelet count decreased	2 (20,0)	0 (0)
Pneumonia	1 (10,0)	0 (0)
Pneumonitis	2 (20,0)	0 (0)
Polyneuropathy	0 (0)	1 (11,1)
Postoperative respiratory failure	0 (0)	1 (11,1)
Primary progressive aphasia	1 (10,0)	0 (0)
Pruritus	1 (10,0)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (10,0)	0 (0)
Pyrexia	1 (10,0)	0 (0)
Radius fracture	0 (0)	1 (11,1)
Rash	1 (10,0)	0 (0)
Rhinorrhoea	1 (10,0)	0 (0)

Tabelle 41: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer) (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 10	Endokrine Therapie N = 9
Seasonal allergy	1 (10,0)	0 (0)
Sinus bradycardia	0 (0)	1 (11,1)
Skin infection	1 (10,0)	0 (0)
Skin laceration	0 (0)	1 (11,1)
Stomatitis	0 (0)	1 (11,1)
Subcutaneous haematoma	0 (0)	1 (11,1)
Syncope	1 (10,0)	0 (0)
Taste disorder	1 (10,0)	0 (0)
Tendon injury	0 (0)	1 (11,1)
Tendonitis	1 (10,0)	0 (0)
Thrombophlebitis superficial	0 (0)	1 (11,1)
Urinary tract infection	1 (10,0)	0 (0)
Vertigo	1 (10,0)	0 (0)
Viral infection	0 (0)	1 (11,1)
Vitamin D deficiency	1 (10,0)	0 (0)
Vomiting	2 (20,0)	0 (0)
Weight decreased	2 (20,0)	0 (0)
Weight increased	0 (0)	1 (11,1)
White blood cell count decreased	2 (20,0)	0 (0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patienten aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 42: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 10	Endokrine Therapie N = 9
MONARCH-E		
Gesamtrate SUEs	3 (30,0)	1 (11,1)
Cardiac disorders	0 (0)	1 (11,1)
Infections and infestations	1 (10,0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (10,0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (20,0)	0 (0)
Vascular disorders	0 (0)	1 (11,1)
Aortic stenosis	0 (0)	1 (11,1)
Cellulitis streptococcal	1 (10,0)	0 (0)
Coronary artery disease	0 (0)	1 (11,1)
Hyponatraemia	1 (10,0)	0 (0)
Pneumonitis	1 (10,0)	0 (0)
Pulmonary embolism	1 (10,0)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 43: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Abemaciclib + endokrine Therapie vs. endokrine Therapie (Fragestellung 3: Männer)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Abemaciclib + endokrine Therapie N = 10	Endokrine Therapie N = 9
MONARCH-E		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	4 (40,0)	2 (22,2)
Blood and lymphatic system disorders	2 (20,0)	0 (0)
Cardiac disorders	0 (0)	1 (11,1)
Infections and infestations	1 (10,0)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	2 (22,2)
Investigations	2 (20,0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (20,0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	0 (0)	1 (11,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (20,0)	0 (0)
Surgical and medical procedures	0 (0)	1 (11,1)
Vascular disorders	0 (0)	1 (11,1)
Aortic stenosis	0 (0)	1 (11,1)
Atrial fibrillation	0 (0)	1 (11,1)
Cellulitis streptococcal	1 (10,0)	0 (0)
Coronary artery disease	0 (0)	1 (11,1)
Finger amputation	0 (0)	1 (11,1)
Haematuria	0 (0)	1 (11,1)
Hypoalbuminaemia	1 (10,0)	0 (0)
Hyponatraemia	2 (20,0)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	1 (10,0)	0 (0)
Neutropenia	2 (20,0)	0 (0)
Platelet count decreased	2 (20,0)	0 (0)
Pneumonitis	1 (10,0)	0 (0)
Postoperative respiratory failure	0 (0)	1 (11,1)
Pulmonary embolism	1 (10,0)	0 (0)
Radius fracture	0 (0)	1 (11,1)
Tendon injury	0 (0)	1 (11,1)
a. Ereignisse die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patienten aufgetreten sind und Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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